FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

512

ANNÉE 1965 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean Léon GUERIGUIAN

Né le 20 Septembre 1935, à ALEXANDRIE

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE COMPARATIVE DES DOSAGES DE L'H.C.G. DU COMPLEXE PREGNANDIOL ET DES OESTROGENES AU COURS DES MOLES HYDATIFORMES ET DES CHORIO-EPITHELIOMES

Président : Monsieur M.-F. JAYLE (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534911_0016

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1965 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean Léon GUERIGUIAN

Né le 20 septembre 1935 à ALEXANDRIE

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

ETUDE COMPARATIVE DES DOSAGES DE L'H.C.G. DU COMPLEXE PREGNANDIOL ET DES OESTROGENES AU COURS DES MOLES HYDATIFORMES ET DES CHORIO-EPITHELIOMES

-:-

Président : Monsieur M.-F. JAYLE (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET(L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GAILLIARD (H), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER(G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), MOUQUIN (M), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),VERNE (J).

DOYEN ..... M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR ..... M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR ..... M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°-CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér.et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)

MM.

Pathologie exotique	N...
Pathologie exp. et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Path. et Thér. générale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	PARROT (J) BARGETON (D)
Phys. et Path. obstétricale	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Tech. chir. et Chir. exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale		REDON (H)
Clinique cardiologique		SOULIE (P)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de Chir.inf. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumatol.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch.)
Clin. de Chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique		DECOURT (J)
Clinique de Génétique Médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)

		MM.
Clin. des mal. cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des mal. des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clin. des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Broussais	LENEGRE (J)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Sainte-Anne	BOUDIN (G)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin. d'hydrologie et climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. inf. de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON (L)
Clin. méd.-Soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	Hôtel-Dieu	RENARD (G)
	Cochin	OFFRET (G)
Clin. oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clin. de péd. et de puériculture		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile		MICHAUX (L)
Clin. de rhumat. méd. et soc.		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M)
Clinique urologique		ABOULKER (P)
Clinique traumatologique		PADOVANI (F)
Séméiologie médicale		DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orth.		JUDET (R)
Clinique urologique		COUVELAIRE (R)
Hygiène et clin. de la 1ère enfance		N...

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)

	MM.
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) LAMBLING (A) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) HUREAU (J)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch. ABELANET (R) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) DAGUET (G) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU (Et) m. conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) pr. s. ch. CORNILLOT (P) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P) JEROME (H) KRUH (J) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J)

	MM.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN(P) HARTMANN (L)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B) HEWITT (J) TOURAINE (R)
Electro-Radiologie	HEITZ (F) M. Conf. LEDOUX-LEBARD(G)
Embryologie	ROUX (Ch)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER(G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R) Pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M) RACADOT (J) SCHRAMM (B)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST(Mme L) ROUSSEL (A) SAPIN-JALOUSTRE(H)
Maladies infectieuses	DUPONT (V) LISSAC (J) RAPIN (M)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)

	MM.
Médecine légale	BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J) LEREBOULLET (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY(Mme C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B) BREGEAT (P) DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Orthopédie	DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P) SERGENT (H)
Parasitologie	GOLVAN (Y) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M)
	CARNIER (H)
	GAUDART-D'ALLAINES
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LOYGUE (J)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M)
	NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	PREMONT (M)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
	VAYSSE (J)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P)
	COTTENOT (Fr)
	LOEPER (J)
	Pr. s. ch.
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
	PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J)
	AUQUIER (L)
	AUSSANNAIRE (M)
	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	EROCARD (H)
	BUGE (A)
	CANIVET (J)
	CARLOTTI (J)
	CATINAT (J)

	MM.
Pathologie médicale	CHRETIEN (J)
	CLOAREC (M)
	COBLENTZ (B)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	DEBRAY (J)
	ETIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J)
	FRITEL (D)
	FUNCK-BRENTANO(J-L)
	GRIVAUX (M)
	HAZARD (J)
	HENNEQUET (A)
	HUMBERT (J)
	HOUSSET (E)
	LAGRUE (G)
	LESOBRE (R)
	LEVEQUE (B)
	MACREZ (C)
	MOREAU (L)
	NENNA (A)
	NICK (J)
	POULET (J)
	ROYER (P)
	TCHERDAKOFF (Ph)
	THIBAULT (Ph)
	TOURNEUR (R)
	VILLIAUMEY (J)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D)
	ALISON (J)
	CANLORBE (P)
	GORIN (R)
	LAFOURCADE (J)
	LEPERCQ (G)
	LESTRADET (H)
	MALLET (R)
	MINKOWSKY (A)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	REY (J)
	RIBIERRE (M)
	ROSSIER (A)
	VIALATTE (J)
	WANDE (R)
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)

	MM.
Physiologie	BARRES (G) DURAND (J) GIRARD (Fr) HUGELIN (A) LAURENT (D) SCHERRER (J) Pr. s. ch. VASSEUR (B)
Physique médicale	CHANTEUR (J) COURSAGET (J) GREMY (F) M.conf. MILHAUD (G) PAGES (J.-Cl.) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.C) Pr. s. ch. TUBIANA (M) M.conf.
Pneumo-phtisiologie	DECROIX (G) ISRAEL (L) MEYER (A) RENAULT (P) SORS (Ch)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H)
Radiologie médicale	DUBOST (J) LEFEBVRE (J) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P)
Stomatologie	CAUHEPE (J) CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) M. c. agr. CREPY (Cl) FLEURY (R) GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) FOUET (P) LABET (R) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) MORIN (P)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E), LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateurs Melles	DUMAITRE (P) LE NOIR (G) QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlle LAURENT (H), Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

A mes Parents,

A ma Fille,

En gage d'affection
et de tendresse

MEIS ET AMICIS

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur M. F. JAYLE,

Professeur de Biochimie Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Toujours si soucieux de guider et d'encourager les jeunes, malgré les très grandes responsabilités qui lui incombent ;

Qu'il me soit permis d'exprimer ici mon admiration, mon respect et ma reconnaissance.

A Monsieur R. HENRY,

Chef de Travaux,

Qui a dirigé ce travail, comme il le fait toujours, avec beaucoup de compétence et de conscience ;

Qu'il trouve ici mes vifs remerciements.

A Monsieur le Professeur P. DENOIX,

A Monsieur le Docteur P. JURET,

A Monsieur le Docteur R. SCHOLLER,

A Madame le Docteur VEYRIN-FORRER,

A Monsieur le Docteur P. GENET,

A qui cette thèse doit beaucoup.

A Monsieur le Docteur M. SEGUIN,

A Monsieur le Docteur P. HAMEL,

Qui m'ont beaucoup appris lors de mon stage interné à Mantes-la-Jolie.

ETUDE COMPARATIVE DES DOSAGES DE L'H.C.G. DU COMPLEXE PREGNANDIOL ET DES OESTROGENES AU COURS DES MOLES HYDATIFORMES ET DES CHORIO-EPITHELIOMES

-:-

INTRODUCTION

-:-

Le placenta, essentiellement formé par l'allanto-chorion, est un élément déjà agressif en soi : il pénètre par effraction dans l'endomètre, détruit l'endothelium vasculaire et établit ainsi des relations immédiates avec le sang maternel. Ces relations sont tellement intimes que, lors de l'accouchement, le chorion entraîne avec lui une partie de l'endomètre : la caduque.

Nous envisagerons, ici, des états pathologiques dus à la prolifération, localisée ou explosive, des cellules trophoblastiques, consécutive à une agressivité anormale de ces cellules.

Chez l'homme, les cellules germinales peuvent se cancériser. Le chorio-épithéliome est une de ces tumeurs d'origine germinale. Son étude ne peut se dissocier de celle des autres tumeurs que l'on rencontre dans les gonades des deux sexes ; carcinome embryonnaire, tératome, séminome.

Quel peut être le rôle de la biologie et de la biochimie dans le diagnostic, le pronostic et la surveillance de ces affections ? Nous tenterons d'apporter quelques réponses, aussi précises que possible, à cette question.

-:-

CHAPITRE I

-:-

RAPPELS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES

-:-

A - Mole hydatiforme et chorio-adenoma destruens (môle disséquante)

1/ Môle hydatiforme

a) Les phénomènes pathologiques et leurs expressions cliniques majeures (14)

1 grossesse sur 2.000 environ évoluerait vers la môle hydatiforme. Les phénomènes pathologiques essentiels sont :

- l'augmentation en volume du stroma des villosités choriales ;
- la disparition du système vasculaire foetal ;
- la prolifération, d'importance variable d'un cas à l'autre, des éléments trophoblastiques.

La résultante de tous ces phénomènes conduit à une augmentation anormale des dimensions et du volume utérins, augmentation qui n'est plus en rapport avec l'âge présumé de la grossesse.

La rupture des espaces intervilleux, normalement clos, explique l'hémorragie d'origine utérine et d'issue vaginale.

Enfin, on retrouve fréquemment une augmentation bilatérale du volume ovarien.

L'activité trophoblastique anarchique peut se signaler par des complications dont les plus importantes sont :

- l'invasion de l'utérus par les villosités ;
- l'essaimage du tissu môlaire intact ;
- la cancérisation, in situ ou métastatique.

Le tableau I chiffre et résume quelques-uns de ces faits.

TABLEAU I

MOLE HYDATIFORME (fréquence : 1/2.000 grossesses)	81,5 % →	Evolution bénigne
	16 % →	CHORIO-ADENOMA DESTRUENS
	2,5 % →	CHORICARCINOME

(d'après HERTIG (14)

b) Anatomie pathologique

- macroscopie (14) (43)

La vue d'une môle évoque l'image d'une grappe de raisin. Les vésicules qui la forment sont sphériques, translucides ; la plus grosse d'entre elles peut atteindre 10 mm de diamètre, la plus petite se trouvant à la limite de la visibilité. Leur cavité est remplie d'un fluide analogue à celui du chorion jeune normal. Ces vésicules sont ou ne sont

pas rattachées aux villosités dont elles dérivent. Elles baignent dans un volume variable de sang plus ou moins ancien.

A moins de rupture traumatique, on arrive toujours à identifier macroscopiquement le sac chorionique qui est habituellement vide. Exceptionnellement, on peut y retrouver un foetus macéré.

A un faible grossissement, on met en évidence sur la surface vésiculaire, des aires opaques, témoins de la prolifération trophoblastique ; prolifération plus nettement visible, quoique à des degrés divers, microscopiquement.

- microscopie (14) (43)

Disons deux mots de l'organisation histologique schématique d'une villosité non pathologique d'avant le 3ème mois de la grossesse. De la périphérie à la profondeur, on y rencontre :

- la couche plasmodiale, ou syncytiale, ou syncytiotrophoblaste ;
- la couche profonde de l'épithelium, couche de Langhans, ou cytotrophoblaste ;
- le stroma ;
- un axe vasculaire.

Nous pouvons maintenant signaler les différences entre cette villosité et une villosité hydatiforme :

- couche syncytiale : soit une couche régulière d'aspect normal, soit une masse irrégulière et festonnée avec pléiomorphisme, anaplasie et vacuolisation cytologiques, soit toute autre organisation entre ces deux formes extrêmes ;

• couche profonde : soit épithélium de Langhans typique, soit un épithélium proliférant de façon irrégulière ; les irrégularités dans l'activité mitotique et l'aspect cellulaire se manifestant d'un specimen à l'autre et d'un endroit à l'autre dans un même specimen ;

• le tissu fibreux cerne une cavité liquidienne ;

• l'axe vasculaire a disparu et cette disparition est un fait très important sur lequel il faut insister, car elle est considérée par certains auteurs comme une sorte de primum movens.

Dans tous les cas, cette disparition est un critère de la dégénérescence môlaire.

En général, l'importance de la prolifération trophoblastique (hyperplasie) et son degré d'indifférentiation (anaplasie) sont proportionnels à la tendance à l'agressivité locale ou à la cancérisation du tissu môlaire. Cependant, il est impossible, à partir d'un examen anatomo-pathologique, de prédire à coup sûr le devenir de ce tissu.

Par ailleurs, la môle la plus suspecte du point de vue histologique ne ressemble pas exactement aux images retrouvées dans le chorio-épithéliome : entre eux deux, il n'y a pas de ressemblance certaine (14).

Nous donnons (Tableau II) la classification, d'intérêt pronostique, proposée par HERTIG MANSELL(14)

Si après expulsion (expulsion naturelle, par exemple, complétée, le cas échéant, par un curettage), l'on constatait :

- altération de l'état général ;
- une subinvolution utérine,
- des hémorragies, accessoirement.

Dans ce cas, on serait en droit de suspecter une invasion du myomètre par le trophoblaste ; le diagnostic positif se faisant par la mise en évidence de trophoblaste dans le myomètre.

Cette invasion peut avoir des conséquences bénignes ou malignes. Nous envisagerons maintenant, de façon très schématique, ces deux éventualités.

2/ Chorio-adenoma destruens (2) (14)

16 p. cent des grossesses môlaires peuvent se compliquer d'une invasion myométrique, invasion locale et non maligne, associée à une grossesse môlaire ou la suivant. Cette complication devient cliniquement évidente habituellement 4 à 12 semaines après l'expulsion môlaire.

La lésion typique consiste en une ou plusieurs zones hémorragiques dans le myomètre. Normalement, ces zones hémorragiques ont un diamètre compris entre 5 et 15 mm ; la présence d'une ou plusieurs villosités choriales, qu'on peut mettre en évidence dans la profondeur de la lésion, est complétée par l'existence de sang coagulé ou non.

Habituellement, aucune autre complication ne survient. Quelquefois, cependant, la pénétration de la séreuse peut occasionner hémorragie et infection. Plus rarement, des mé-

Nous donnons (Tableau II) la classification, d'intérêt pronostique, proposée par HERTIG & MANSELL (14).

Classification				Critères histologiques (cellules trophoblastiques)	Nombre de cas		Evolution maligne (nombre de cas)	
nouvelle		ancienne			groupe	degré	groupe	degré
degré	dénomination	groupe	dénomination					
1	Apparemment bénigne	I	bénigne	Hyperplasie nulle ou légère	22	22	0	0
2	Potentiellement maligne	II	probablement bénigne	Hyperplasie nulle ou légère	30		2	
		III	Possiblement bénigne	Hyperplasie **Anaplasie** légère	33	122	4	16
		IV	Possiblement ma-	Hyperplasie **Anaplasie**	59		10	

tastases émigrent vers le pelvis, les poumons, etc...

B - Chorio-épithéliome secondaire

1/ Phénomènes pathologiques

1 grossesse sur 40.000 environ évoluerait vers la cancérisation chorio-épithéliomateuse. Cette affection, en fait, peut être associée ou suivre n'importe quel type de gestation. Le tableau III envisage les possibilités habituelles et les chiffre.

TABLEAU III

CHORIO-EPITHELIOME précédé par	MOLE	50 % des cas
	AVORTEMENT	25 %
	GROSSESSE NORMALE	22,50 %
	GROSSESSE ECTOPIQUE	2,50 %

(d'après HERTIG (14)

L'issue est très souvent fatale ; actuellement l'utilisation des anti-foliques associée à la physiothérapie améliore très sensiblement le pronostic. La mort survient à la suite de la dissémination métastatique, soit à cause du nombre et de la localisation des métastases, soit à cause des hémorragies incontrôlables qu'elles occasionnent, soit, enfin, par cachexie terminale.

D'ailleurs, cette tendance à la dissémination est une des caractéristiques de la maladie. Le Tableau IV donne une liste des sites les plus souvent métastasés et de leur fréquence respective.

TABLEAU IV

METASTASES	PULMONAIRES	60 % des cas
	VAGINALES	40 %
	ENCEPHALIQUES	17 %
	HEPATIQUES	16 %
	RENALES	13 %

d'après HERTIG (14)

Une étude plus complète des sites métastasés est donnée par PARK et LEES (38). Cette étude, effectuée à partir de 263 cas retrouve 31 organes ou sites métastasés par le tissu chori - o-épithéliomateux !

2/ Anatomo-pathologie :

a) macroscopie (14) (33)

La lésion initiale est localisée au corps utérin, habituellement dans sa moitié supérieure. Sa taille est variable, elle est comprise entre quelques mm, et 10 cm. La tumeur peut être intra-murale ou appendu dans la cavité utérine ; elle est toujours hémorragique.

b) microscopie (14) (33)

Le centre de la lésion est hémorragique et nécrotique, la tumeur proprement dite étant rejetée à la périphérie ; cette tumeur est formée de cellules cytotrophoblastiques, groupées en amas plexiformes, pléiomorphiques, immatures, recouvertes de cellules syncytio-trophoblastiques dont la division serait amitotique. Au delà de la tumeur, on peut mettre en évidence des images de perméabilité et d'envahissement vasculaires. Les mêmes images sont retrouvées au niveau des métastases, évidemment.

C - Tumeurs des gonades (6) (33) (42)

La question des tumeurs testiculaires ou ovariennes est extrêmement complexe et tous les problèmes posés, par cette catégorie de tumeurs sont loin d'être résolus. Il y a, cependant, des interprétations et des classifications généralement admises par la majorité des auteurs. Une rapide revue des types histologiques rencontrés paraît nécessaire ; elle servira d'introduction à l'exposé des faits spécifiques et de leurs interprétations théoriques.

1/ Les séminomes (goniomes)

Macroscopie : tumeur ferme, élastique, ne donnant pas lieu à des déformations testiculaires notables ; de volume moyen égal à 89 cm^3.

A la coupe : tumeur blanc-rosée, homogène, semée de foyers nécrotiques jaunâtres et secs, parfois nécrotico-hémorragiques.

Microscopie : 2 types cellulaires rencontrés :

- cellules sphériques ou polyhédriques, volumineuses (diamètre moyen : 25 µ) ; le cytoplasme est transparent, imprégné de glycogène ; le noyau est pâle, vésiculeux, contenant 1 ou 2 gros nucléoles.

Ces cellules s' agrègent en lobules séparés les uns des autres par du stroma, suivant des images caractéristiques.

- petites cellules, de diamètre moyen de 7 µ, d'aspect histiocytaire et lymphocytaire.

2/ Carcinomes embryonnaire (Adénocarcinome, embryome)

Macroscopie : La tumeur testiculaire présente un volume moyen de 79 cm^3, rem-

plaçant tout ou partie de l'organe, donnant lieu fréquemment à des déformations superficielles.

A la coupe : aspect bigarré, présentant une surface granuleuse par endroits, lisse en d'autres, blanc-grisâtre, semée de nombreuses plages nécrotico-hémorragiques.

Microscopie : dans sa forme de dédifférentiation maximale, la cellule tumorale est large, pléiomorphique, anaplasique évidemment, sans membrane cellulaire nette ; le cytoplasme est homogène, amphophile ; les noyaux sont irréguliers quoique grossièrement ovalaires, contenant un ou plusieurs nucléoles. On y rencontre surtout toutes sortes de figures mitotiques, monstrueuses le plus souvent.

La forme décrite ci-haut peut co-exister avec

- des images de différentiation somatique, immatures ;
- des images de différentiation trophoblastiques.

Toutefois, le diagnostic de carcinome embryonnaire n'est maintenu qu'au cas où aucun tissu typique n'est reconnaissable et où aucune organisation en villosités n'est retrouvée.

3/ Tératome (dysembryome)

Macroscopie : tumeurs de volume extrêmement variable ,nodulaires, irrégulières.
A la coupe : apparaît la structure polykystique caractéristique en nid d'abeille ; on peut y trouver des fragments cartilagineux, La nécrose et l'hémorragie y sont rares.

Microscopie ; On peut y retrouver des éléments d'origine ectodermique, ento et

méso-dermique, à tous les stades possibles de différentiation : foetal ou adulte, tissulaire ou organoïde.

Là aussi, la forme dite "pure" peut co-exister avec des plages d'autres néoplasies déjà décrites.

4/ Chorio-épithéliome primitif (choriocarcinome)

Nous ne pouvons mieux faire que de citer P. MASSON (33) :

"On sait qu'ils (les chorio-épithéliomes) sont exceptionnels chez la femme, fréquents au contraire dans le sexe masculin".

"Dans la plupart des cas, le testicule chorio-épithéliomateux s'est accru rapidement. La section montre un tissu pulpeux disloqué par des foyers hémorragiques, et lorsque surviennent des métastases, celles-ci , sphériques, bien circonscrites, présentent le même aspect hémorragique, avec lambeaux blanchâtres flottants... L'examen histologique du testicule montre, baignant dans le sang un pêle-mêle de plasmodes acidophiles, parfois creusés de vacuoles remplies d'hématies et de cellules de Langhans. Ça et là se constituent des cordons centrés par des cellules de Langhans que recouvre un syncytium acidophile. Mais , c'est surtout dans leurs métastases que ces chorio-épithéliomes réalisent leur structure la plus typique..."

"Dans d'autres cas, beaucoup plus rares, la tumeur testiculaire offre un aspect tout différent : sa surface de section, blanche ou blanc rosé, assez homogène, semée de foyers nécrotiques ou hémorragiques, rappelle celle d'un séminome. L'examen histologique confirme, au premier abord un tel diagnostic : ce que l'on voit,

c'est une mosaïque de cellules égales, polygonales, claires chargées de glycogène. Pourtant, par place, parmi ces cellules, on aperçoit des plasmodes acidophiles, à noyaux multiples et bizarres qui orientent le diagnostic. Il s'agit encore de chorio-épithéliomes, mais dans lesquels le trophoblaste évolue surtout sous forme de cellules de Langhans et, accessoirement, sous forme plasmodiale. Dans leurs métastases ces pseudo-séminomes (1) récupèrent la forme chorioépithéliomateuse typique".

" D'ailleurs, dans l'un et l'autre cas, la réaction d'Ascheim-Zondek est fortement positive".

Cette remarquable et si complète description permet de comprendre certains faits que nous rapporterons dans nos observations ; elle met déjà en relief le rôle d'orientation spécifique du dosage de l'HCG urinaire.

Un certain nombre de faits a permis à quelques auteurs d'avancer des hypothèses quant à l'origine cellulaire de ces tumeurs ; ces faits ainsi qu'une étude histologique et clinique associée des malades porteurs de ces tumeurs ont aidé à la mise sur pied d'une classification

---

(1) Pour HAMBURGER (cité par R.H.S. THOMPSON et E.J. KING in "Biochemical disorders in Human disease" (1964) J.A. CHURCHILL Edit. p. 959), le pseudo-séminome est un séminome classique d'après les critères histologiques, chez des malades qui excrètent toutefois de l'H.C.G.. Ce terme de pseudo-séminome ne recouvre donc pas la même entité anatomo-clinique chez P. MASSON et C. HAMBURGER.

proposée par DIXON et MOORE (6). Il en existe évidemment d'autres et nous regrettons de ne pouvoir les citer.

Quels sont, d'abord, les faits ? En voici quelques uns :

1/ - Sauf pour certains tératomes extragénitaux, les tumeurs que nous venons de décrire très brièvement ont été toujours retrouvées dans les gonades. Pour certaines localisations, apparemment purement extra-génitales, une étude plus poussée a prouvé que ces localisations n'étaient que des métastases d'une tumeur primitivement gonadique (33).

2/ - Il existe des tumeurs mixtes où peuvent co-exister séminome, tératome, carcinome embryonnaire et chorio-épithéliome.

3/ - Lors même qu'un examen d'une partie de la coupe a révélé une forme tumorale "pure" les métastases peuvent appartenir à une autre catégorie tumorale (6). Ainsi chez un malade atteint de séminome au vu d'une coupe testiculaire, les métastases, étudiées sur coupes post-opératoires ou post-nécropsiques, peuvent se révéler être chorioépithéliomateuse ou tératomateuse.

4/ - Les plages de séminome, présentes dans les tumeurs mixtes, apparaissent isolées des autres formations néoplasiques ; d'autre part, il semble qu'on n'ait jamais retrouvé de formes de transition entre celles-ci et celles-là.

5/ - Les images de carcinome embryonnaire, de tératome, de chorio-carcinome, s'interpénètrent souvent au sein des tumeurs mixtes. On pense avoir retrouvé des formes de transition entre elles. Pour cette raison, toute classifi-

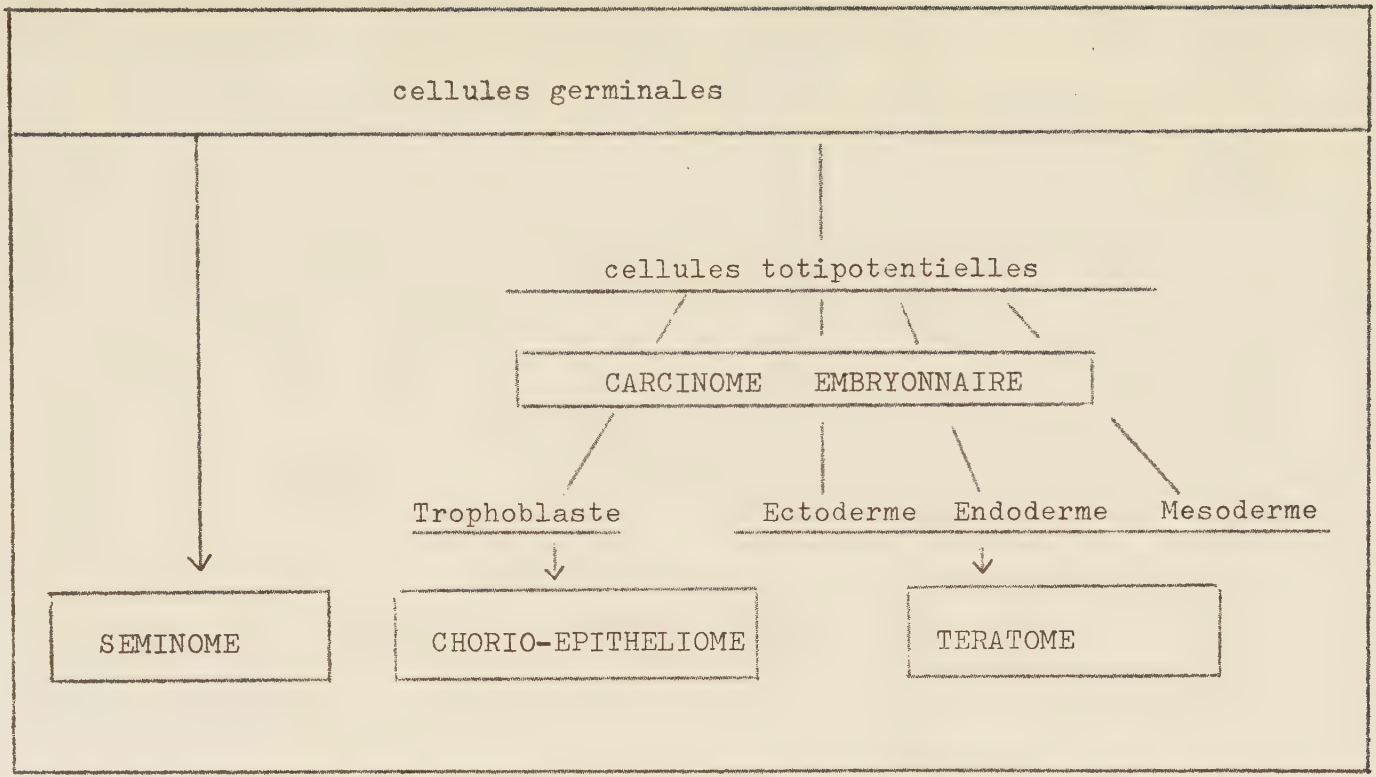
cation et souvent tout diagnostic devient très difficile. On est bien forcé, toutefois, de caractériser certaines formes fréquentes de ces états transitionnels à l'aide de critères morphologiques ; c'est ainsi qu'on a pu parler, entre autres, de tératome immature, de choriocarcinome atypique, d'embryome à forme embryoïde.

6/ - Ces tumeurs sont retrouvées dans les deux sexes. Certains auteurs (33) (42) ont trouvé que les tumeurs d'origine gérminale des testicules ont leur homologue dans les ovaires. D'où l'hypothèse que l'origine commune de ces tumeurs est une cellule germinale plus jeune que la gonie de l'adulte, ou, en tout cas, différente.

D'où le tableau de DIXON et MOORE, expliquant hypothétiquement l'origine des tumeurs que nous étudions. (Tableau V).

Ce même auteur, à partir de critères histologiques et pathologiques a proposé une classification anatomo-clinique. Le tableau VI reprend cette classification et condense les principaux renseignements cliniques et évolutifs obtenus à partir de l'étude de 990 cas.

TABLEAU V



d'après DIXON et MOORE (6)

Quelques précisions doivent être apportées de façon à interpréter aussi correctement que possible les chiffres donnés par le tableau VI :

1) Les tumeurs germinales constituent 96,5 % des tumeurs testiculaires (6);

2) Il n' a été tenu compte que des tumeurs du sexe mâle ;

3) Cette étude a été effectuée à partir des dossiers de l'armée américaine, concernant 990 cas retrouvés entre 1934 et 1944.

A la lumière de ces remarques, certains chiffres qui pouvaient prêter à discussion sont harmonieusement intégrés à partir des connaissances et des résultats actuels.

Remarquons, dès maintenant, la gravité des tumeurs mixtes contenant des éléments choriocarcinomateux et trophoblastiques.

-:-

Groupes	sous-groupes	Clinique					Traitement			% de mortalité chez les cas traités		Nature des métastases retrouvées après autopsie				
		% sur total des tumeurs génitales	Douleurs testic.	Tumef. testic. progressive	Tumef. testic. rapide	métastases au 1er examen	castration seule	castration, curage & radiothérapie	jugés inop.	2 ans après traitement	5 ans après traitement	Nombre de cas	% de séminome	% de carcinome embryonnaire	% de tératome	% de chorio carcinome
I Séminome dit pur	S	34%	43%	75%	-	11%	4%	93%	3%	6%	10%	23	69%	26%	4%	9%
II Carcinome embryonnaire pur ou associé à séminome	E / E+S	22%	60%	80%	10%	33%	5%	90%	5%	59%	65%	74	-	96%	8%	5%
III Tératome pur ou associé à séminome	T / T+S	9%	43%	74%	-	24%	26%	70%	4%	26%	29%	16	-	63%	63%	25%
IV Tératome avec carcinome embryonnaire et/ou choriocarcinome associé ou pas avec séminome	T+E / T+C / T+E+C / T+E+S / T+C+S / T+E+C+S	32%	57%	77%	-	20%	1%	96%	3%	48%	52%	74	-	80%	42%	30%
V Choriocarcinome pur ou associé à séminome et/ou carcinome embryonnaire	C / C+S / C+E / C+E+S	2%	+	+		+				83%	100%					

TABLEAU VI

(d'après DIXON & MOORE) (6)

CHAPITRE II

-:-

LES DOSAGES BIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES

-:-

A - H.C.G.(1)

1/ Généralités :

a) Physico-chimie :

R. GOT et R. BOURRILLON ont proposé une nouvelle méthode de purification de l'H.C.G. (10). Travaillant à partir d'urines de femmes enceintes, titrant de 8.000 UI/lit. à 30.000 UI/lit., ils sont arrivés au dernier stade de leur purification à obtenir un produit titrant jusqu'à 12.000 UI/mg. Ce produit, soumis aux tests habituels, a prouvé son homogénéité.

Les propriétés physiques de cette H.C.G. sont consignées dans le Tableau VII.

---

(1) Human Chorionic Gonadotrophin

TABLEAU VII

PROPRIETES PHYSIQUES DE L'H.C.G.

M	Poids moléculaire	30.000
pHi	pH isoélectrique	2,95
s	Constante de sédimentation	2,7 S
D	Constante de diffusion	$8,2.10^{-7} cm^2 sec^{-1}$
v	Volume spécifique partiel	0,727 ml g^{-1}
$[\alpha]_{20}^{D}$	Pouvoir rotatoire spécifique	- 68°
$E_{1\ cm}^{1\ mgml^{-1}}$	Coefficient d'absorption au maximum : 278 mμ	0,425

(d'après GOT et BOURRILLON)
(9) (10) (11)

L'analyse chimique a permis, la nature glycoprotéique de l'H.C.G. étant connue depuis longtemps, de préciser la nature et l'importance quantitative des constituants glucidiques.

Ces résultats sont rassemblés dans le Tableau VIII.

TABLEAU VIII

CONSTITUANTS GLUCIDIQUES DE L'H.C.G.

Constituants glucidiques		résidu par môle	pourcentage
HEXOSES	Galactose	9	11
	Mannose	9	
6-DEOXYHEXOSE	Fucose	2	1,2
HEXOSAMINES	Glucosamine	12	8,7
	Galactosamine	3	
ACIDES SIALIQUES		8	8,5

(d'après GOT, BOURRILLON et J. MICHON (9) (10) (11)

Les études immunologiques, effectuées à partir d'antisérum de Lapin et de Singe, et comprenant des techniques de diffusion sur agar et la micro-immuno-électrophorèse, suggèrent l'existence d'une identité entre la gonadotrophine de la grossesse normale et celle d'origine chorio-carcinomateuse (29).

Encore que nous ayons trouvé une observation qui dit avoir relevé une différence qualitative entre la gonadotrophine extraite d'une tumeur testiculaire et celle d'origine gestative (24).

Ces études sont poursuivies; l'on conçoit, d'ailleurs, leur intérêt diagnostique, mis à part l'intérêt théorique de toutes précisions obtenues dans ce domaine.

b) Origine tissulaire

L'H.C.G. trouve son origine, pendant la grossesse, dans le trophoblaste des villosités choriales. Le fait est expérimentalement vérifié par la méthode de culture de tissus (25) (41).

2/ Les dosages

a) Dosage chimique

L'H.C.G. est une molécule complexe. Au stade actuel de la connaissance des glycoprotéines, il n'est pas possible de distinguer chimiquement, à partir d'un mélange initial, cette molécule biologiquement spécifique d'autres glycoprotéines de nature chimique vraisemblablement proche mais aspécifique pour une activité biologique donnée.

Le dosage global des glycoprotéines urinai-

res au cours de la gestation a été effectuée par G. MARCOTTE-BOY et F. Le BRUN qui ont constaté, dès le début de la grossesse et jusqu'au 8e mois, une augmentation constante. Cependant, la courbe d'élimination de ces glycoprotéines est toute différente de celle de l'H.C.G seule (31).

Pour doser chimiquement l'H.C.G. il faut, dans un premier temps, l'isoler parfaitement pour en doser ensuite un élément constitutif: galactose ou acide sialique. Ceci est actuellement irréalisable pour un examen de clinique courant.

b) Dosage immunologique

Dès 1902, LIEPMANN immunisait des Lapins avec des extraits placentaires humains. Après une première mise en contact de l'antisérum ainsi obtenu avec le sérum de femme non gestante, il obtenait quand même une précipitation secondaire en présence, cette fois, d'extraits placentaires.

Le premier en date sans doute, OPITZ (1903) tentait de tirer avantage de cette découverte pour la mise en évidence de la grossesse.

La possibilité d'une réaction antigène anticorps, entre l'H.C.G. et un sérum d'animal immunisé avec cette substance, a été évoquée par différents auteurs dès 1934. En France, A. BUSSARD et P. GRABAR (1) montraient que l'injection au Lapin d'un extrait purifié d'H.C.G. urinaire entraînait la formation d'anticorps neutralisant l'hormone in vivo

---

(1) Bull. Soc. Chim. Biol. 1947, XXIX, 1-3, 195.

et la précipitant in vitro. Pratiquement, ces premières tentatives échouèrent; apparemment, ceci étant dû au manque de spécificité des réactifs utilisés et à la difficulté de la préparation d'une hormone purissime.

L'utilisation par WIDE et GEMZELL (1962) (44) de l'inhibition d'agglutination non spécifique d'hématies préparées et sensibilisées à l'H.C.G., a permis la réalisation d'une technique employée couramment aujourd'hui pour la recherche qualitative de cette hormone.

Nous décrirons brièvement cette technique:

Des hématies de Mouton sont stabilisées au formaldéhyde, traitées à l'acide tannique dans le but d'augmenter leur pouvoir d'adsorption et enfin, mises en présence d'H.C.G qui se fixe à leur surface.

Par ailleurs, l'on prépare un antisérum en injectant à des Lapins des préparations commerciales d'H.C.G.

Lorsque les hématies ainsi préparées sont mises, dans un tube, en présence de l'antisérum, elles s'agglutinent sur le fond hémisphérique du tube en une couche rosée uniforme. Par contre, l'hémagglutination est inhibée en présence d'H.C.G. et les hématies sédimentent au fond du tube, y formant un anneau sombre.

Les urines testées, à l'aide de cette technique, donneront, si elles contiennent l'H.C.G une image de sédimentation ; dans le cas contraire, c'est l'hémagglutination qui aura lieu, éliminant ainsi la présence de cette hormone dans les urines.

L'application de cette technique exige des conditions opératoires rigoureuses (limpidité

des urines ; limites du pH, de la concentration en H.C.G.; absence de protéines, d'hématies, dans les urines, etc...). La préparation de réactifs très purs permettra vraisemblablement, dans un proche avenir, l'utilisation de cette technique pour la mesure quantitative de l'H.C.G.

c) Dosages biologiques

Malgré les difficultés et les imprécisions relatives des dosages biologiques, celui d'H.C.G demeure actuellement le moyen le plus sûr permettant l'étude quantitative de cette hormone.

Les propriétés biologiques sur lesquelles reposent ces dosages correspondent à son activité lutéinisante ; les effets de cette activité sur les espèces animales couramment utilisées au laboratoire sont rapportés sur le tableau IX. L'augmentation du poids des vésicules séminales et des prostates ventrales des Rats mâles impubères permet un dosage précis, par comparaison avec une préparation étalon.

On procède généralement avec trois lots d'au moins huit Rats par lot, qui reçoivent pendant cinq jours une quantité totale donnée d'étalon ; chaque animal du premier lot recevant 2 UI., ceux du second 4 UI et ceux du troisième 8 UI ; parallèlement et de façon concomitante, trois autres lots sont injectés de trois doses croissantes de la préparation à essayer (essai en 6 points). Le sixième jour, les animaux sont sacrifiés, les vésicules séminales et prostates ventrales disséquées et pesées.

L'augmentation du poids des organes étudiés est graduelle, elle se fait selon une courbe

en S dont la zone de plus grande pente peut-être assimilée à une droite et correspond au maximum de sensibilité. Si les extraits hormonaux sont d'activité voisine, ces droites sont parallèles et le logarithme décimal de leur distance exprime l'activité relative de la préparation à doser.

On conçoit aisément que ce dosage soit d'autant plus précis qu'il est réalisé avec plus d'animaux. Par contre, il demande beaucoup de travail, de temps et il est d'un prix de revient élevé.

La clinique préfère des tests suffisamment s pécifiques, moins onéreux et plus rapides; aux réponses graduées précédentes on préfère substituer des réponses du tout ou rien. Actuellement, nous employons le test de spermiation des Batraciens (Rana esculenta) ou le test d'ovulation de la Lapine.

Le tableau IX montre que le premier (test de Galli-Mainini-Hinglais) est plus rapide mais présente des variations assez larges alors que pour le second (test de Friedman-Hinglais) ces variations sont moins importantes, en contrepartie la réponse est donnée en 48 h et le prix de revient est plus élevé. Nous utilisons le premier pour explorer rapidement le taux d'élimination urinaire, le second nous sert à affirmer les valeurs anormales.

Ces deux tests sont effectués à partir des urines de 24 h recueillies sur un antiseptique (le Merseptyl, par exemple) et acheminées vers le laboratoire le plus rapidement possible, de façon à éviter leur alcalinisation. Par ailleurs, le médecin traitant sait que toute prise hormonale devra être arrêtée dix jours au moins avant le prélèvement des urines.

TABLEAU IX

DIFFERENTS TESTS UTILISES POUR LE DOSAGE BIOLOGIQUE DE L'H.C.G.

Animal		Définition de l'unité biologique Plus petite quantité induisant :	équivalence des unités biologiques en U.I (1er étalon international)	délais de réponse
Rat	♂ immature	l'augmentation pondérale de 100 % des vésicules séminales	2,5 U.I	5 j
	♀ immature	l'hyperhémie ovarienne	0,75 U.I	4-18 h
		l'augmentation pondérale de 100 % des ovaires	5-10 U.I	5 j
Souris	♂ immature	l'augmentation pondérale de 100 % des vésicules séminales	2 U.I.	5 j
Lapin	♀ isolée	la ponte ovulaire et la formation d'un follicule hémorragique	6-8 U.I	48 h
Crapaud ♂ (Bufo bufo)		la présence de spermatozoïdes dans le liquide cloacal	30-40 U.I	2-4 h
Grenouille ♂ (Rana esculenta)		la présence de spermatozoïdes dans le liquide cloacal	4-10 U.I	2-3 h
Xenopus loevis ♀		la ponte	40-70 U.I	6-8 h

(d'après R.HENRY) (13)

Les "Rana esculenta" utilisées pèsent de 15 à 25 g. Elles vivent dans de grands aquariums dont le fond est rempli d'une eau courante, de nombreux cailloux permettant aux Grenouilles de se mettre au sec. Les injections se font soit par voie intra-péritonéale, soit dans les sacs lymphatiques dorsaux ; le volume maximum toléré par ces animaux est de 3 à 4 ml quand il s'agit d'urines et seulement 3 ml de sérum, qui est donc plus toxique.

Pour une analyse donnée, neuf Grenouilles sont utilisées au minimum ; les injections se faisant en trois dilutions au moins, trois animaux étant nécessaires par dilution. On prélève les urines de l'animal avant et 2 h et 3 h après l'injection du matériel à tester. La présence de spermatozoïdes mobiles à partir du deuxième prélèvement affirme la présence d'H.C.G. dans la solution injectée.

Si la réponse a été négative, l'animal peut être réutilisé cinq jours après ; dans le cas contraire, il est nécessaire d'attendre de 12 à 15 jours avant le réemploi.

L'avantage de ce dosage est sa rapidité, son inconvénient majeur la variation de sensibilité saisonnière présentée par ces animaux ; de plus, les valeurs trouvées en unités Rana lors des grossesses normales sont très souvent plus élevée que celles données par la réaction de Friedman et inversement les urines de chorio-épithéliome sont souvent moins actives sur la Grenouille que sur la Lapine. C'est donc pourquoi toutes les valeurs anormales sont contrôlées par le test de Friedman-Hinglais.

La Lapine n'ovule pas spontanément mais l'injection i/v par exemple d'une quantité suffisante d'H.C.G. déclenche chez elle, dans un délai de 12 h la ponte ovulaire ; 48 h après l'examen des ovaires montre la présence de follicules turgescents et hémorragiques.

Nous utilisons dans le laboratoire la race dite "Fauve de Bourgogne" pesant au moins 1800 g lors du test. L'examen des ovaires se faisant par laparatomie latérale avant et 48 h après l'injection. On peut injecter, par voie intraveineuse lente des volumes urinaires compris entre 15 et 20 ml. Etant donné que la sensibilité de l'animal à l'H.C.G. reste pratiquement constante, le jeu des dilutions urinaires injectées permet d'évaluer la richesse de l'urine en cette hormone. Cette façon de procéder permet de déterminer deux limites de concentration, l'une supérieure, l'autre inférieure, encadrant la valeur du taux réel d'H.C.G. dans les urines étudiées. L'excellente spécificité de ces tests permet d'utiliser l'urine directement ; si l'on doit rechercher des taux très faibles d'hormone, on procède à sa concentration soit par précipitation alcoolique, soit par adsorption sur kaolin.

Avec cette méthode du tout ou rien on a exprimé d'abord les résultats en unités animales (Unités Lapine : U.L. et Unités Rana : U.R.) que l'on peut transformer en Unités Internationales (U.I) à l'aide des chiffres d'équivalence fournis par le tableau IX. Précisons que ces données correspondent au Premier Etalon International de 1938 et qu'à la fin 1964, un Deuxième Etalon International

a été mis en vigueur (1), environ 78 plus actif que le premier.

Il sera donc nécessaire de vérifier les valeurs du tableau IX pour s'assurer des correspondances actuelles des différents tests. En attendant, nous continuerons à utiliser des chiffres rapportés au Premier Etalon International.

Les résultats obtenus seront exprimés en fonction de l'âge de la grossesse, calculé dès le début des dernières règles précédant la fécondation. Connaissant les limites normales d'élimination d'H.C.G. chez la femme pendant la grossesse et en dehors d'elle, il sera ainsi aisé de classer les cas étudiés dans la zone d'élimination normale haute ou dans la zone franchement pathologique.

Le tableau X donne les chiffres moyens d'élimination d'H.C.G. dans les urines de 24 h pendant les 16 premières semaines de la grossesse.

Le maximum d'élimination d'H.C.G. au cours de la grossesse se situe entre la 8e et la 12e semaine ; au début de cet intervalle quand les dosages sont effectués sur Rana et vers la fin quand ils sont faits sur la Lapine.

---

(1) The Second International standard for chorionic gonadotrophin in Bull. org. Mond. Santé, 1964, 31, 111.

TABLEAU X

Age de la grossesse (en semaines)	Elimination d'H.C.G./24 h	
	en U.R./24 h en U.L./24 h	en U.I/24 h
4	100 - 500	700 - 3.500
6	1.000 - 5.000	7.000 -35.000
8-12	2.000 -10.000	14.000 -70.000
14-16	1.000 - 5.000	7.000 -35.000

(d'après R. HENRY)

B - PREGNANDIOL ou 5β -Pregnane 3α , 20α -diol

1/ Physico-chimie

Le Pregnandiol est une substance parfaitement déterminée et connue. Quelques unes de ses propriétés physiques sont consignées dans le tableau XI.

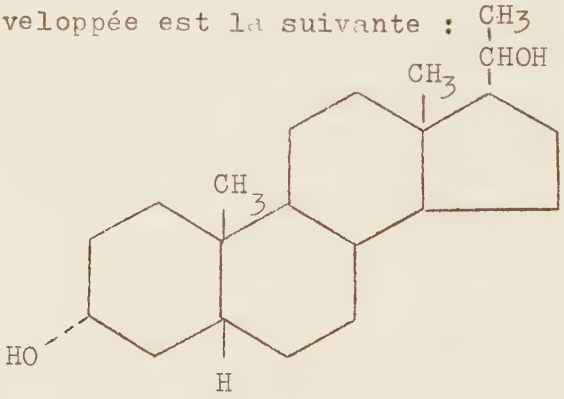
TABLEAU XI

CONSTANTES PHYSIQUES DU PREGNANDIOL

Formule brute		$C_{21}H_{36}O_2$
Poids moléculaire		320,5
F		237-238°
Pouvoir rotatoire	Solvant	éthanol
	t	23°
	λ	589
	$[\alpha]$	$+ 44 \pm 4,5$

d'après "Analyse des Stéroïdes Hormonaux" Tome I (M.F. JAYLE et al.) (21)

Sa formule développée est la suivante :

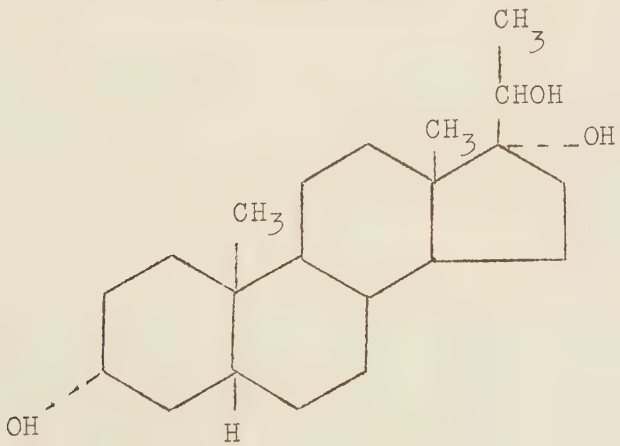


Lorsqu'on injecte à des femmes enceintes du 4-^{14}C-Progestérone, la radioactivité se partage de façon sensiblement égale entre les fèces et les urines et on peut retrouver, dans les urines, 48 h après l'injection, environ 15 p.cent de la radioactivité sous forme de Pregnandiol.

Le Pregnandiol est donc le métabolite principal de la Progestérone, la transformation Progestérone → Pregnandiol se faisant dans le foie. Mais la Progestérone étant d'origine ovarienne ou placentaire en très grande majorité, le dosage du Pregnandiol urinaire permet l'exploration fonctionnelle de l'activité progestative du corps jaune et du placenta.

Certes, une partie du Pregnandiol urinaire provient des corticosurrénales, mais en réalité cette quantité est relativement faible.

Terminons en disant que la presque totalité du Pregnandiol urinaire est retrouvée sous forme de 3 ∝ -glycuroconjugué (3 ∝ -glucosiduronate de sodium principalement).



Pregnanetriol

Le Pregnanetriol (5 β -Pregnane 3 α , 17α 20α - triol) est un autre métabolite urinaire important de la Progestérone, plus exactement c'est le dérivé Hexahydrogéné de la 17α -hydroxy progestérone.

2/ Les dosages

Parmi les méthodes de dosage du Pregnandiol, celle de VENNING, la première en date, est actuellement remplacée par des méthodes plus spécifiques. On pourra ainsi doser soit le complexe-Pregnandiol après précipitation hydro-alcoolique, soit le Pregnandiol par des méthodes chromatographiques.

a) Le C.PG. (4) (17)

Par précipitation hydro-alcoolique d'un extrait urinaire, on obtient un produit appelé Complexe-Pregnandiol (C.PG.) qui contient, outre le pregnandiol, surtout du pregnanetriol. Ce complexe, en présence d'H_2SO_4 concentré, donne une coloration jaune-orangée (réaction de Talbot) dont l'intensité est appréciée au photomètre.

Ce dosage, mis au point par CREPY et al. donne une image fidèle de l'activité fonctionnelle du corps jaune, puisqu'il est actuellement prouvé que la majeure partie du pregnanetriol provient précisément du corps jaune (4).

Excellent dosage d'orientation clinique, il faut cependant se garder de comparer, sans correction préalable, les résultats obtenus avec ceux d'estimations plus spécifiques. Ceci est surtout valable pour les 12 premières semaines de la grossesse où l'on trouve environ 2 fois plus de C.PG. que de

Pregnandiol.

b) Les méthodes chromatographiques

Citons, sans détailler :
a - méthode de KLOPPER et al. (1955) (26) ;
b - méthode de JAYLE et al. (1959) (20).

Toutes deux font appel à la chromatographie sur alumine ; elles sont, répétons-le, spécifiques et cette qualité les fait utiliser en tant qu'examen de contrôle. HENRY & THEVENET (12) ont encore augmenté la spécificité de la méthode en effectuant les mesures photométriques à 320 mμ , 350 et 380 mμ .

3/ Courbes de référence

Il est utile de donner tout de suite des chiffres, statistiquement obtenus, d'élimination du C.PG. au cours de la grossesse normale. Ces chiffres nous permettront de dresser une courbe de référence en fonction de laquelle l'on comparera les chiffres obtenus dans des conditions pathologiques (Tableau XII).

Les mêmes auteurs indiquent les valeurs moyennes d'élimination du C.PG. au cours du cycle menstruel : en phase hypothermique : 1,07 mg/24 h - en phase lutéale : 5,50 mg/24 h.

Chez l'homme, HENRY & THEVENET (12) ont trouvé des chiffres compris entre 0,1 à 0,55 mg/24 h.

TABLEAU XII

ELIMINATION DU C.PG. AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

Semaines d'aménorrhée	moyenne mg/24 h	Extrêmes	
5-6	11,1	6	20
7-8	11,5	6	22
9-10	11,5	7	26
11-12	12,3	7,5	22
13-14	14,5	8,5	23
15-16	16,5	10,5	24
17-18	19,7	11	30
19-20	24,0	13	32

"Analyse des Stéroïdes Hormonaux"
Tome II, p.289 par M.F. JAYLE et Coll. (22)

C - OESTROGENES

1/ Physico-chimie

Il nous suffira ici, de présenter brièvement les trois phénolstéroïdes les plus importants, tout en précisant, dès le début, que 99,5 p. cent des oestrogènes urinaires sont sous forme glycuroconjugués (95 p.cent) ou sulfoconjugués (4,5 p.cent).

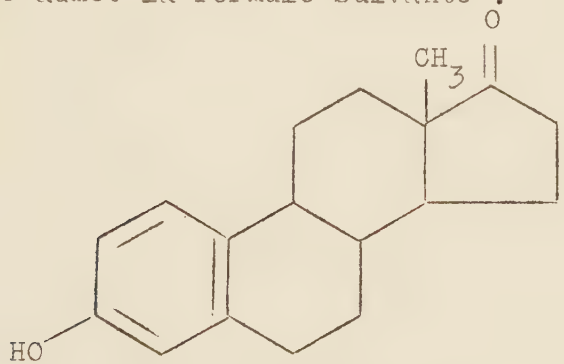
a) Oestrone (ou estra 1,3,5(10)-triène 3-ol 17-one)

Hormone isolée par BUTENANDT en 1929, d'ori-

gine presqu'exclusivement ovarienne et placentaire, est retrouvée dans les urines principalement sous forme de glycuroconjugué (3-glucosiduronate).

Ses constantes physiques sont consignées dans le TableauXIII, qui condense en outre, quelques propriétés physiques de O_{II} (17β - oestradiol) et de O_{III} (oestriol).

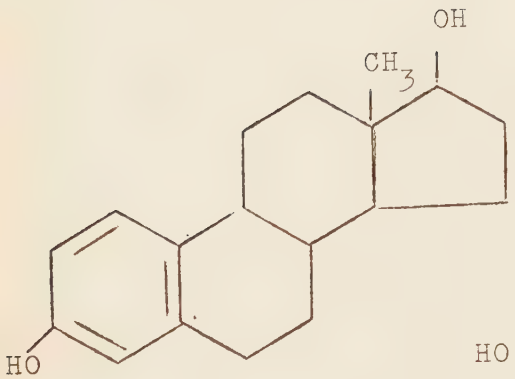
Elle admet la formule suivante :



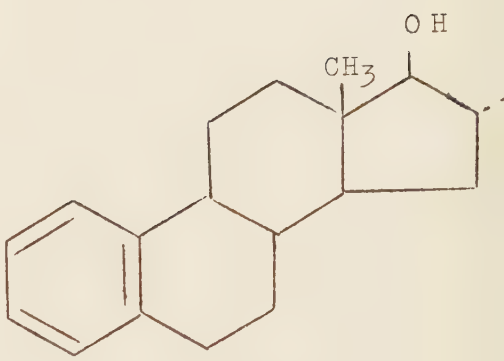
Oestrone (O_I)

b) 17β -oestradiol

L'estra 1,3,5(10)-triène 3,17β -diol a été isolé, en 1940, par HUFFMAN et ses collaborateurs, à partir des urines de femmes enceintes. C'est un oestrogène sécrété surtout par les ovaires et le placenta et excrété dans les urines sous forme de glycuroconjugué (en 17) et de sulfoconjugué (en 3); une faible fraction de l'oestradiol urinaire se présente sous forme libre.



17 β-oestradiol (O_{II})



oestriol (O_{III})

c) Oestriol (ou estra 1,3,5 (10)-triène 3,16 α , 17β -triol)

Oestrogène isolé des urines de femme enceinte par MARRIAN en 1930. Fait important: si, dans le foie, l'oestriol n'est qu'un produit du métabolisme de l'oestrone et l'oestradiol, il est effectivement sécrété par le placenta à partir de précurseurs autres que O_I et O_{II}.

Dans les urines, on le retrouve sous forme de glycuconjugué (soit en 16, soit en 17, soit en 16 et 17).

2/ Les dosages

L'oestrone, le 17β -oestradiol et l'oestriol forment la quasi-totalité des phénol-stéroïdes évalués par les dosages usuels ; ceci, parce que la 16 α -hydroxy-oestrone (autre métabolite important excrété) est presque entièrement détruite lors de l'extraction par les solutions alcalines habituel-

TABLEAU XIII

CONSTANTES PHYSIQUES DE O_I, O_{II} et O_{III}

		O_I	O_{II}	O_{III}
Formule brute		$C_{18}H_{22}O_2$	$C_{18}H_{24}O_2$	$C_{18}H_{24}O_3$
Poids moléculaire		270,4	272,4	288,4
F		262°	177-179,5	288°
Pouvoir rotatoire	Solvant	$CHCl_3$	éthanol	éthanol
	t	20°	20-25°	ord.
	λ	589	589	589
	$[\alpha]$	+160±3	+79±2	+66
	conc.	0,5	0,7-1	1

d'après "Analyse des Stéroïdes hormonaux" Tome I (M.F. JAYLE) (21)

lement utilisés.

Les méthodes de dosage des oestrogènes urinaires utilisés en pratique sont colorimétriques; après chromatographie on peut en augmenter la spécificité et la précision.

3/ Courbes de référence

Nous donnons ici, comme pour le C.PG. et pour les mêmes raisons, les chiffres d'élimination des phénolstéroïdes au cours de la

grossesse normale.

TABLEAU XIV

ELIMINATION DES PHENOLSTEROIDES AU COURS DE LA GROSSESSE

Semaines d'aménorrhée	Moyenne µg/24 h	Extrêmes	
5-6	120	60	220
7-8	210	75	320
9-10	300	130	400
11-12	420	160	660
13-14	700	300	1000
15	1500	600	2000
16	2200	1050	3000
17-18	3200	1475	4800
19-20	4600	2500	6500

d'après M.F. JAYLE et coll., modifié (22)

Enfin, les chiffres moyens d'élimination des oestrogènes au cours du cycle menstruel sont en phase hypothermique : 15 µg/24 h ; en période d'ovulation : 40 µg/24 h ; en période hyperthermique : 30 µg/24 h. Chez l'homme, les chiffres d'élimination sont compris entre 5 et 25 γ.

-:-

CHAPITRE III

-:-

ANALYSE ET DISCUSSION DES RESULTATS

-:-

Dans ce chapitre nous allons essayer de présenter systématiquement un certain nombre de résultats de dosage, complété , le cas échéant, par des renseignements complémentaires tant cliniques, anatomo-pathologiques que thérapeutiques.

Nos sources sont doubles. D'une part, les cas publiés dans la littérature ; d'autre part, les dossiers relatifs aux dosages effectués par le Laboratoire de Biochimie de la Faculté de Médecine de Paris et le Centre d'Hormonologie du Centre de Puériculture.

Le Professeur DENOIX, Directeur de l'Institut Gustave Roussy, nous a permis de consulter les dossiers en sa possession. Nous lui exprimons, ici, nos plus vifs remerciements.

A - LE DIAGNOSTIC DE LA MOLE AVANT SON EXPULSION

1/ Remarques générales

a) Age de la grossesse

La plupart des auteurs consultés, ainsi que le Laboratoire de Chimie Biologique de la Fa-

culté de Médecine de Paris, expriment l'âge de la grossesse en semaines d'aménorrhée et non pas à partir de la date supposée de la fécondation.

Sans discuter des mérites ou défauts respectifs des deux façons d'exprimer l'âge de la grossesse, nous avons adopté la solution majoritaire, par simple souci d'alignement.

b) H.C.G.

Les résultats sont donnés en U.I. Nous admettons empiriquement l'équivalence entre U.I/urines de 24 h et U.I/litre de sérum.

Certains auteurs expriment directement leurs résultats en U.I. D'autres, en unités-biologiques et, pourvu qu'ils aient précisé leur méthode de dosage, nous les convertissons en U.I en nous basant sur les chiffres du Tableau IX.

Ces quelques manipulations ne donnent pas lieu, à l'échelle de précision exigée des analyses, à une distorsion significative des chiffres.

c) Pregnandiol

Les résultats sont exprimés en mg/urines de 24 h.

Nous avons séparé les dosages du Pregnandiol (PG.), tout en indiquant chaque fois la méthode employée, des dosages de Complexe-Pregnandiol (C.PG). Ceci pour nous permettre de comparer entre eux des chiffres cohérents.

d) Oestrogènes

Les résultats sont exprimés en μ g/urines de 24 h et les mêmes précautions que pour le

Pregnandiol ont été prises. Nous avons, par ailleurs, et chaque fois que cela était possible, donné non seulement l'excrétion total des phénolstéroïdes mais aussi les excrétions particulières de O_I, O_{II} et O_{III}. Nous verrons plus loin l'intérêt que certains auteurs accordent à une telle analyse.

2/ Excrétion urinaire de l'H.C.G., du C.PG. et des oestrogènes avant l'expulsion môlaire

Dans les pages suivantes, tous les cas en notre possession ont été répertoriés, le maximum de renseignement obtenu rapporté à chaque cas.

3/ Discussion des résultats

Le diagnostic de la môle hydatiforme, ayant toute expulsion, peut être posé à partir des données cliniques et des résultats des analyses que nous avons tentés d'étudier. Il ne nous appartient pas d'analyser le rôle, très important et essentiel évidemment, du clinicien. Notre propos doit se restreindre à présenter la contribution du laboratoire.

Au premier signe de souffrance une grossesse devrait être suivie par des examens répétés d'H.C.G., du C.PG. et des oestrogènes urinaires ; d'autres examens peuvent être aussi nécessaires mais nous intéressent moins pour le diagnostic des états pathologiques que nous étudions ici.

Les résultats devront être interprétés par rapport aux chiffres statistiques moyens chez la gestante dite "normale" et surtout en fonction des semaines d'aménorrhée.

TABLEAU XV (voir de la page 66 à la page 83)

Auteur	Réf. et n° du cas	Semaines d'aménorrhée	H.C.G. U.I/urines de 24 h U.I/litre de sérum (≠)		Pregnandiol mg/urines de 24 h		
			H.C.G.	Méthode de dosage	Méthode de dosage	PG.	C.PG
FRANDSEN (8)	KK 1	19					
		20					
	IN 2	25	132.000		KLOPPER	3,2	
		26	650.000			3,2	
	AO 3	15	700.000				
	BA 4	16	600.000		"	3,6	
		17					
	GB 5	15					
		18					
	KJ 6	18	24.000				
	LM 7	20					
	LB 8	12	854.000		"	7,6	
		13	2.470.000				
		14	2.500.000		"	7,7	
		15	2.540.000		"	5,6	
		16	5.700.000				
		17	8.400.000				
	BH 9	11					
		15	240.000		"	1,9	
	IE 10	32(?)	46.000				

Oestrogènes µg/urines de 24 h						
O_I	O_{II}	O_{III}	Total	Méthode de dosage	Renseignements complémentaires	N°
		85		BROWN &		1
		210		FRANDSEN		
21	12	104	137	"		2
26	12	138	176	"		
		269		"		3
106	45	219	370	"		4
		280		"		
		525		"		5
		1100		"		
		1100		"	môle destruens	6
		43		"		7
117	29	125	271	"	kystes de l'ovaire	8
		132				
77	55	130	262	"		
252	187	240	679	"		
		194		"		
		425		"		
		184		"		9
62	19	102	183	"		
94	58	335	487	"		10

Auteur	Réf. et n° du cas		Semaines d'aménorrhée	H.C.G. U.I/urines de 24 h U.I/litre de sérum (*)		Pregnandiol mg/urines de 24 h		
				H.C.G.	Méthode de dosage	Méthode de dosage	PG.	C.PG
DELFS	LR	11	10	2.050.000 (*)				
	LB	12	17	645.000 (*)				
(5)	MF	13	17	55.000 (*)				
	AD	14	17	176.000 (*)				
	JE	15	18	186.000 (*)				
	RB	16	20	21.400 (*)				
	MS	17	20	152.000 (*)				
	RT	18	34	318.000 (*)				
	MD	19	17	1.610.000 (*)				
	BC	20	17	2.130.000 (*)				
ERB	N1	21	9			?	8	
(7)			12			?	4,1	
	N2	22	14			?	18	
SAS	2	23	?	160.000-400.000	Rana			
	3	24	?	400.000-1000.000	"			
(40)	4	25	21	30.000-75.000	"			
HINGLAIS		26	?	420.000 (*)	Lapine			
(16)(77)		27	?	700.000 (*)	"			
	Mer	28	?	875.000 (*)	"	VENNING	2	

Oestrogènes µg/urines de 24 h					Renseignements complémentaires	N°
O_I	O_{II}	O_{III}	Total	Méthode de dosage		
						11
						12
						13
						14
						15
						16
						17
						18
						19
						20
156		520	676	?	Traitement hormonal	21
144		800	944	?		
						22
						23
						24
						25
						26
						27
						28

Auteur	Réf. et n° du cas	Semaines d'aménorrhée	H.C.G. U.I/urines de 24 h U.I/litre de sérum (¤)		Pregnandiol m g/urines de 24 h		
			H.C.G.	Méthode de dosage	Méthode de dosage	PG.	C.PG.
HINGLAIS (suite)	Vis 29	?	3.500.000 (¤)	Lapine	VENNING	20	
	Bre 30	6	1.400.000 (¤)	"	"	4	
	Cre 3I	8	700.000 (¤)	"	"	11	
	Dot 32	10	1.400.000 (¤)	"	"	2	
	Tol 33	16	3.500.000 (¤)	"	"	40	
	Gro 34	18	560.000 (¤)	"	"	2	
	Luc 35	18	840.000 (¤)	"	"	13	
	Sel 36	20	560.000 (¤)	"	"	5	
	Phi 37	20	350.000 (¤)	"	"	19	
	Hue 38	?	560.000 (¤)	"	"	2	
	Tre 39	20	1.050.000 (¤)	"	"	2	
	Mai 40	23	420.000 (¤)	"	"	2	
	Hoc 4I	23	7.000.000 (¤)	"	"	6,2	
	Gir 42	?	1.400.000 (¤)	"	"	2	
	43	?	14.000 (¤)	"			
	44	?	35.000 (¤)	"			
	45	?	21·000 (¤)	"			
	46	?	105.000 (¤)	"			
	47	?	560.000 (¤)	"			
	48	?	70.000 (¤)	"			
	49	?	10.500 (¤)	"			

Oestrogènes µg/urines de 24 h				Méthode de dosage	Renseignements complémentaires	N°
O_I	O_{II}	O_{III}	Total			
						29
						30
						31
						32
						33
					môle de 930 g	34
						35
						36
					môle embryonnée	37
						38
						39
						40
						41
						42
						43
						44
						45
						46
						47
						48
						49

Auteur	Réf. et n° du cas	Semaines d'aménorrhée	H.C.G. U.I/urines de 24 h U.I/litre de sérum (*)		Pregnandiol mg/urines de 24 h		
			H.C.G.	Méthode de dosage	Méthode de dosage	PG.	C.PG.
HINGLAIS (suite)	50	?	420.000 (*)	Lapine			
	51	?	280.000 (*)	"			
	52	?	7.000 (*)	"			
	53	?	14.000 (*)	"			
	54	?	7.000 (*)	"			
	55	?	49.000 (*)	"			
MERGER	56	?	420.000 (*)	"			
(34)	57	?	6.300.000 (*)	"			
AMYOT	58	22	2.100.000-4.200.000	Rana			
(1)	59	22	2.310.000-7.000.000	"			
MARGODT	60	?	420.000	Lapine			
(32)	61	?	1.050.000-1.400.000	"			
	62	?	350.000- 750.000	"			
	63	?	700.000-1.050.000	"			
	64	?	500.000- 700.000	"			
	65	?	840.000-1.050.000	"			
	66	?	210.000	"			
	67	?	210.000	"			
	68	?	35.000- 140.000	"			
	69	?	140.000	"			

Oestrogènes µg/urines de 24 h					Renseignements complémentaires	N°
O_I	O_{II}	O_{III}	Total	Méthode de dosage		
						50
						51
						52
						53
						54
						55
						56
						57
					Albuminurie, pertes brunâtres	58
						59
						60
						61
						62
						63
						64
						65
						66
						67
						68
						69

Auteur	Réf. et n° du cas	Semaines d'aménorrhée	H.C.G. U.I./urines de 24 h U.I./litre de sérum (≠)		Prégnandiol mg/urines de 24 h		
			H.C.G.	Méthode de dosage	Méthode de dosage	PG.	C.PG.
MARGODT (suite)	70	?	140.000 - 350.000	Lapine			
	71	?	350.000	"			
	72	?	350.000	"			
	73	?	210.000 - 420.000	"			
	74	?	> 420.000	"			
	75	?	> 420.000	"			
	76	?	> 420.000	"			
	77	?	> 560.000	"			
	78	?	> 560.000	"			
	79	?	> 700.000	"			
	80	?	> 700.000	"			
	81	?	> 700.000	"			
	82	?	> 700.000	"			
	83	?	> 700.000	"			
	84	?	> 700.000	"			
	85	?	> 700.000	"			
	86	?	> 700.000	"			
	87	?	> 840.000	"			
BELANGER (3)	3 88	?	> 70.000	"			
	4 89	?	> 350.000	"			
	5 90	?	> 350.000	"			
	6 91	?	7.000 - 70.000	"			
	7 92	?	700.000	"			

µg/urines de 24 h					Renseignements complémentaires	N°
O_I	O_{II}	O_{III}	Total	Méthode de dosage		
						70
						71
						72
						73
						74
						75
						76
						77
						78
						79
						80
						81
						82
						83
						84
						85
						86
						87
					Kystes de l'ovaire	88
					"	89
					"	90
						91
					Chorio-épithéliome secondaire	92

Auteur	Réf. et n° du cas		Semaines d'aménorrhée	H.C.G. U.I/urines de 24 h U.I/litre de sérum (*)		Pregnandiol mg/urines de 24 h		
				H.C.G.	Méthode de dosage	Méthode de dosage	PG.	C.PG.
La SELVE (28)		93	11	700.000	Lapine			
LAGACHE (27)		94	?	350.000	Rana			
Mac CORMICK(30)		95	?	260.000				
HSU (19)	2	96	11	70.000	Rana			
	3	97	5	7.000	"			
	4	98	5	7.000	"			
	5	99	11	7.000	"			
	6	100	1	7.000	"			
	7	101	3	7.000	"			
	8	102	5	350.000	"			
	9	103	13	210.000	"			
	10	104	11	14.000	"			
	11	105	2	140.000	Lapine			
	12	106	7	7.000	Rana			
	13	107	1	7.000	"			
	14	108	3	7.000	"			
PANNAIN (36)	1	109	5	800.000		?	1	
	3	110	14	1.000.000		?	10	

Oestrogènes µg/urines de 24 h					Renseignements complémentaires	N°
O_I	O_{II}	O_{III}	Total	Méthode de dosage		
						93
						94
						95
						96
					Chorio-adenoma destruens	97
						98
					Chorio-adenoma destruens	99
						100
						101
					Chorio-adenoma destruens	102
					" "	103
					" "	104
					"" "	105
						106
						107
					Chorio-adenoma destruens	108
						109
						110
					Subinvolution utérine	111

Auteur	Réf. et n° du cas	Semaines d'aménorrhée	H.C.G. U.I/urines de 24 h U.I/litre de sérum (=) H.C.G.	Méthode de dosage	Pregnandiol mg/urines de 24 h Méthode de dosage	PG.	C.PG.
PANNAIN (suite)	5 112	5	150.000		?	5	
		6	75.000		?	4	
		7	150.000		?	4,5	
	9 113	15	1.500.000		?	10	
	14 114	10	4.000.000		?	8	
	16 115	7	25.000				
	17 116	13	4.000.000		?	8	
	18 117	13	750.000		?	10	
	19 118	10	8.000.000		?	4	
	C 119	12	1.600.000		?	30	
	D 120	6	800.000				
	F 121	8	40.000		?	5	
	H 122	10	800.000				
	I 123	16	4.000.000				
JAYLE	Tor 124	14		Lapine			9
	Per 125	14	350.000 - 700.000	"			
	Pap 126	18	7.000 - 35.000	"			
	Mic 127	16	70.000 - 140.000	"			
	Lot 128	14	350.000 - 700.000	"			
		15	140.000 - 350.000	"			
	Leo 129	13	70.000 - 140.000	"			5,3
	Leh 130	18	7.000 - 35.000	"			

Oestrogènes µg/urines de 24 h						
O_I	O_{II}	O_{III}	Total	Méthode de dosage	Renseignements complémentaires	N°
						112
						113
						114
						115
					deux R.U. nécessaires	116
					hystérectomie	117
					R.U. et hystérectomie	118
					môle infiltrante	119
					subinvolution utérine	120
					môle infiltrante	121
					môle infiltrante	122
					chorio-épithéliome secondaire	123
			335			124
					hystérectomie et castration	125
						126
					kystes de l'ovaire	127
						128
			150			129
						130

Auteur	Réf. et n° du cas	Semaines d'aménorrhée	H.C.G. U.I/urines de 24 h U.I/litre de sérum (*)		Pregnandiol mg/urines de 24 h		
			H.C.G.	Méthode de dosage	Méthode de dosage	PG.	C.PG.
JAYLE (suite)	Fau 131	18	350.000 - 700.000	Lapine			5,3
	Col 132	10	700.000 -1400.000	"			8
	Clo 133	17	700.000 -1400.000	"			
	Cau 134	21	175.000	"			21
	Bel 135	16					4,4
		19					4,4
	Den 136	12					7,4
		16					11,2
	For 137	12					10,2
	Gos 138	17					6,1
		14					11,8
		19					7,7
	Gro 139	10					16,5
		16					9,8
		19					4
	Hac 140	18					2,6
	Heb 141	19					2,5
	Leo 142	16					4,2
	Ley 143	10					8
	Lhe 144	11					4,2
		14					3,9

Oestrogènes γ g/urines de 24 h						
O_I	O_{II}	O_{III}	Total	Méthode de dosage	Renseignements complémentaires	N°
			210			131
			650			132
						133
			2875			134
			210			135
			400			
			220			136
			150			
			425			137
			50			138
			485			
			245			
			215			139
			175			
			60			
			90			140
			65			141
			110			142
			230			143
			40			144
			-			

Auteur	Réf. et n° du cas	Semaines d'aménorrhée	H.C.G. U.I/urines de 24 h U.I/litre de sérum (*)		Pregnandiol mg/urines de 24 h		
			H.C.G.	Méthode de dosage	Méthode de dosage	PG.	C.PG.
JAYLE (suite)	Mak 145	8					6,9
		11					6,3
		14					3,8
	Mag 146	10	70.000	Lapine			8
		13					5,5
		17					6,5
	Mar 147	18					3,6
	Pac 148	10					17
	Pon 149	16					13,2
		20					12,3
	Rou 150	18					16,7
		22					7
	Sej 151	7					3,6
		9					3,9
	Sim 152	16					19,5
	Set 153	8					10,5
		19					4,6
	Bau 154	8					8,3
	Leg 155	11	1.400.000-2.800.000	Lapine			25,0
		13	2.800.000-4.200.000	"			14
	Net 156	11					6,5
		16	350.000- 700.000	"			4
		18	140.000 -350.000	"			6,5

Oestrogènes µg/urines de 24 h					Renseignements complémentaires	N°
O_I	O_{II}	O_{III}	Total	Méthode de dosage		
			65			145
			160			
			55			146
			95			
			120			
			260			
			100			147
			550			148
			500			149
			485			
			320			150
			400			
			50			151
			145			
			400			152
			225			153
			65			
			255			154
			280			155
			480			
			285			156
			200			
			165			

Analysons maintenant les résultats présentés au chapitre précédent.

a) H.C.G.

La figure 1 regroupe nos résultats. La limite supérieure de la zone dite normale y est tracée d'après des chiffres empruntés à R. HENRY (13).

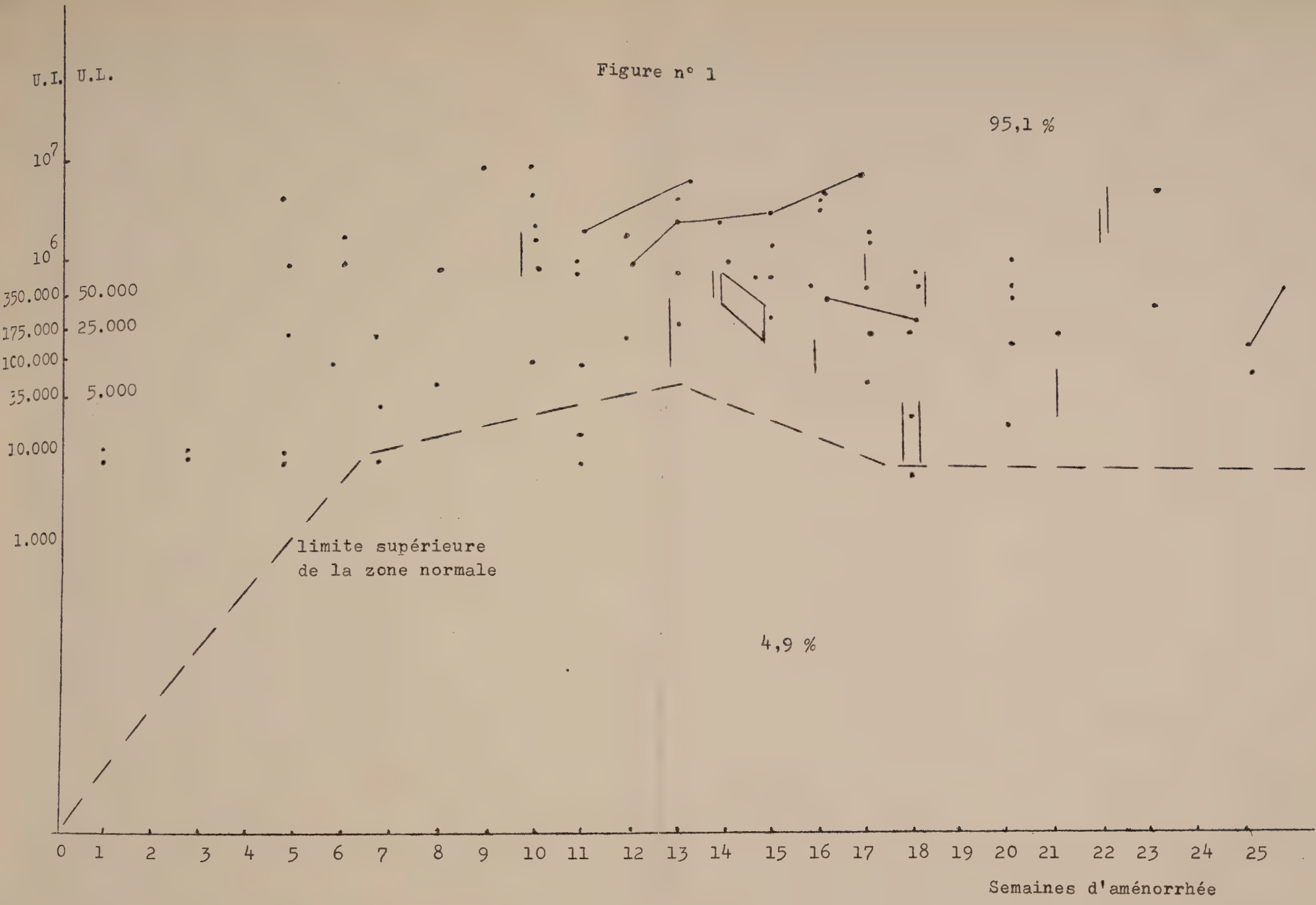
Nous voyons que sur 81 cas, seulement 4 se trouvent au-dessous de cette limite, soit 4,9 p.cent. Dans 95,1 p.cent des cas, les chiffres trouvés apparaissent déjà élevés, sans pour autant objectiver à coup sûr une môle hydatiforme.

Les figures 2 et 3 étudient la distribution des cas de part et d'autre du chiffre de 350.000 U.I. (soit 50.000 U.L.). L'on voit que 60 p.cent des grossesses môlaires présentent des chiffres supérieurs à 350.000 U.I. Pour HINGLAIS, il n'y a jamais de grossesse normale au-dessus de ce chiffre ; GUILLEMANT, cependant, dans une thèse parallèle a trouvé 4°/$_{oo}$ des dosages effectués au cours d'une grossesse normale, qui présentent à un moment de leur évolution des chiffres supérieurs à 350.000 U.I.

DONC, TOUT DOSAGE SUPERIEUR A 350.000 U.I EST FORTEMENT SUSPECT ; IL FAIT PENSER A LA MOLE HYDATIFORME, IL NE L'AFFIRME PAS DE FAÇON CERTAINE.

Cependant, lorsqu'on a la possibilité de suivre par des dosages rapprochés l'élimination d'H.C.G., l'on s'aperçoit que la courbe reste ascendante dans la môle, alors qu'elle est descendante à partir de la 13e semaine de grossesse lorsqu'il s'agit d'une grossesse

Figure n° 1


U.I.
U.L.
10^7
10^6
350.000
50.000
175.000
25.000
100.000
35.000
5.000
10.000
1.000
95,1 %
4,9 %
limite supérieure
de la zone normale
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25
Semaines d'aménorrhée

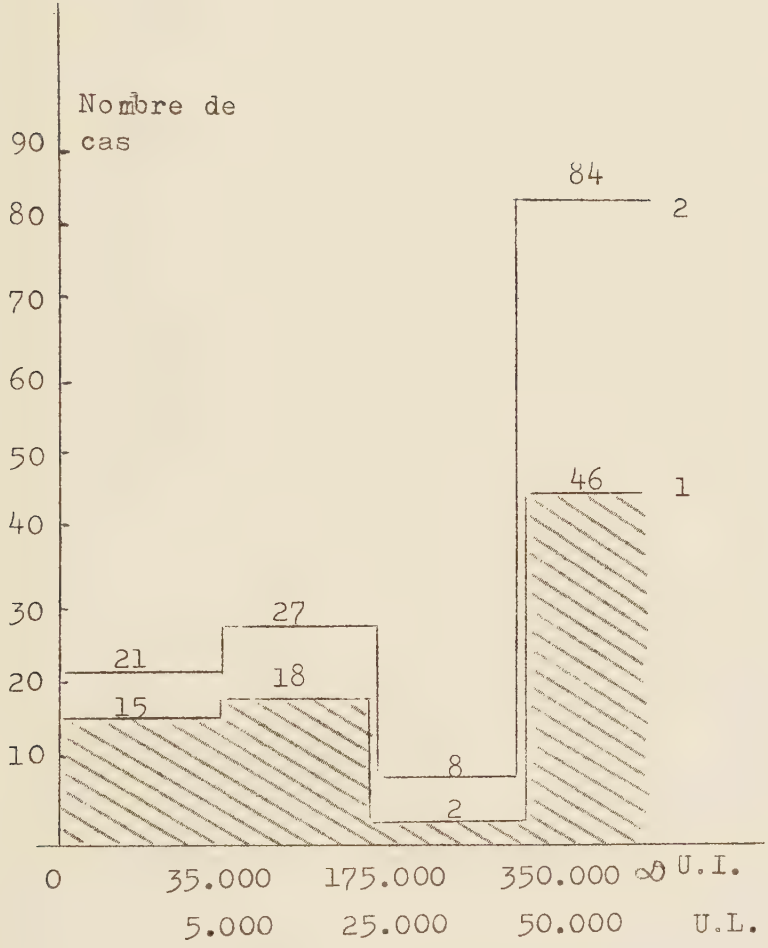

Nombre de cas
90
80
70
60
50
40
30
20
10
84
2
46
1
27
21
18
15
8
2
0
35.000
175.000
350.000 ∞ U.I.
5.000
25.000
50.000
U.L.

Figure 2

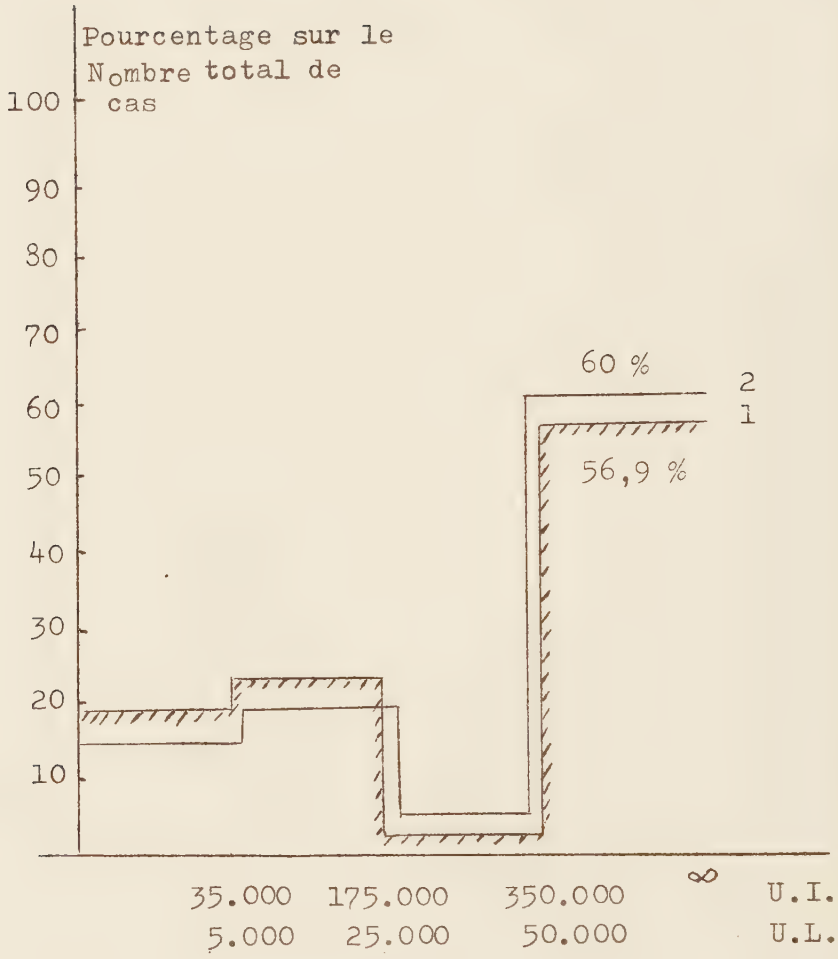

Pourcentage sur le
Nombre total de
cas
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
60 %
2
1
56,9 %
35.000
5.000
175.000
25.000
350.000
50.000
∞
U.I.
U.L.

Figure 3

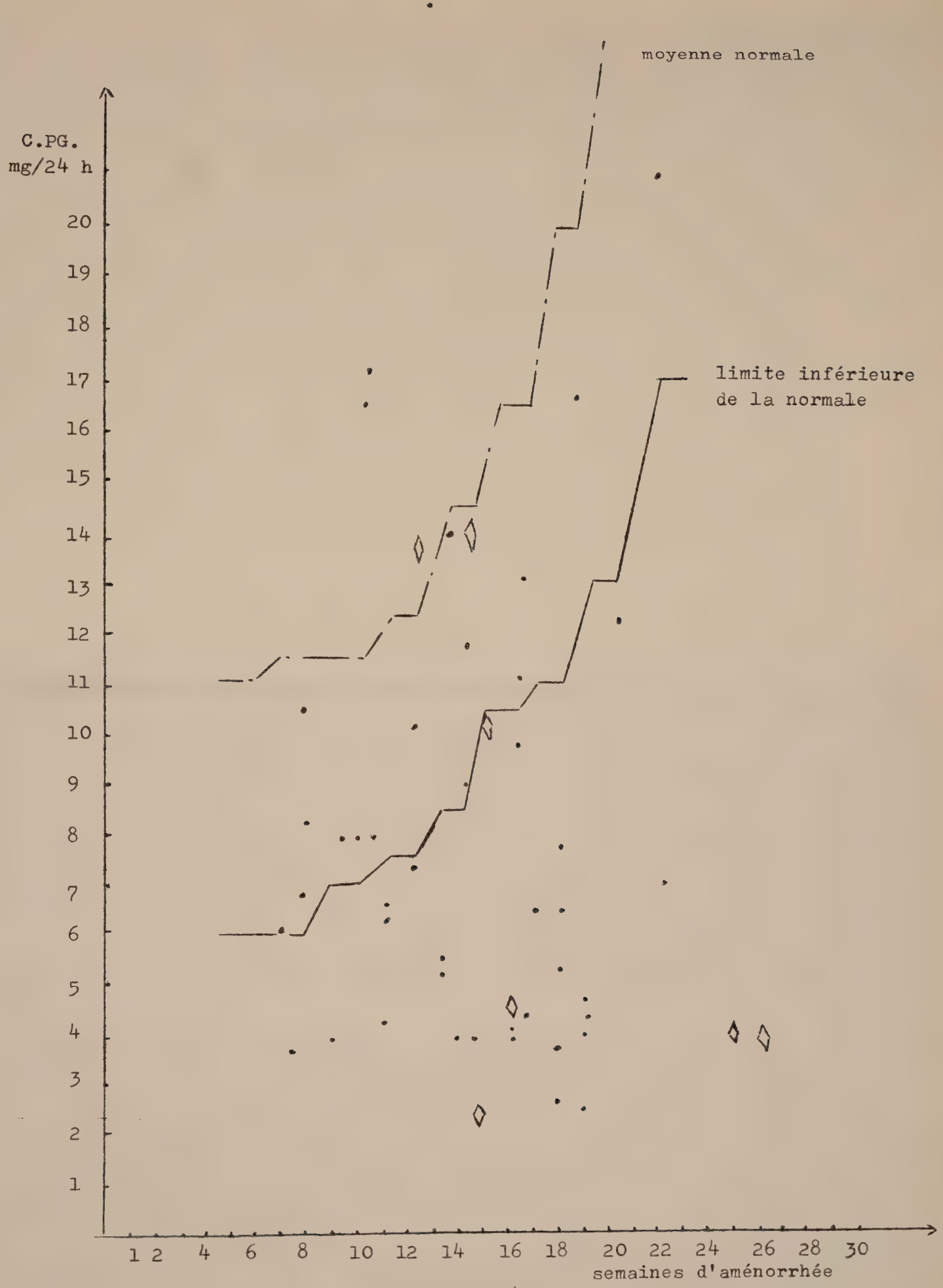

moyenne normale
C.PG.
mg/24 h
limite inférieure
de la normale
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
semaines d'aménorrhée

Figure 4

normale. Cette surveillance est difficile, car l'avortement survient rapidement quand des taux aussi élevés se maintiennent.

Une autre notion à retenir c'est que, dans 40 p.cent des cas de môles hydatiformes le taux d'élimination d'H.C.G. se maintient dans des limites normales.

Quel autre renseignement peut-on obtenir à partir des dosages de stéroïdes, C.PG. et oestrogènes ?

b) C.PG.

La figure (4) rassemble tous les dosages en notre possession. L'excrétion du C.PG. lors d'une grossesse a été étudiée ; les chiffres permettant de dresser les deux courbes de références sont empruntés à JAYLE et al. (22). Ces deux courbes de références donnent une moyenne des chiffres d'excrétion lors d'une grossesse normale et la limite inférieure de l'excrétion normale. 95 p.cent des dosages effectués lors d'une grossesse normale donnent des chiffres situés au-dessus de cette limite inférieure de la normale.

Une dernière remarque : 7 des dosages en notre possession, effectués par la méthode de KLOPPER, ont été convertis en valeurs équivalentes de C.PG. Cette conversion a été effectuée d'après le tableau d'équivalence établi par JAYLE et al. (20) (22).

La figure (5) montre :

que 89,5 p.cent des cas (47 sur 52) possèdent un taux de C.PG. inférieur à la moyenne normale.

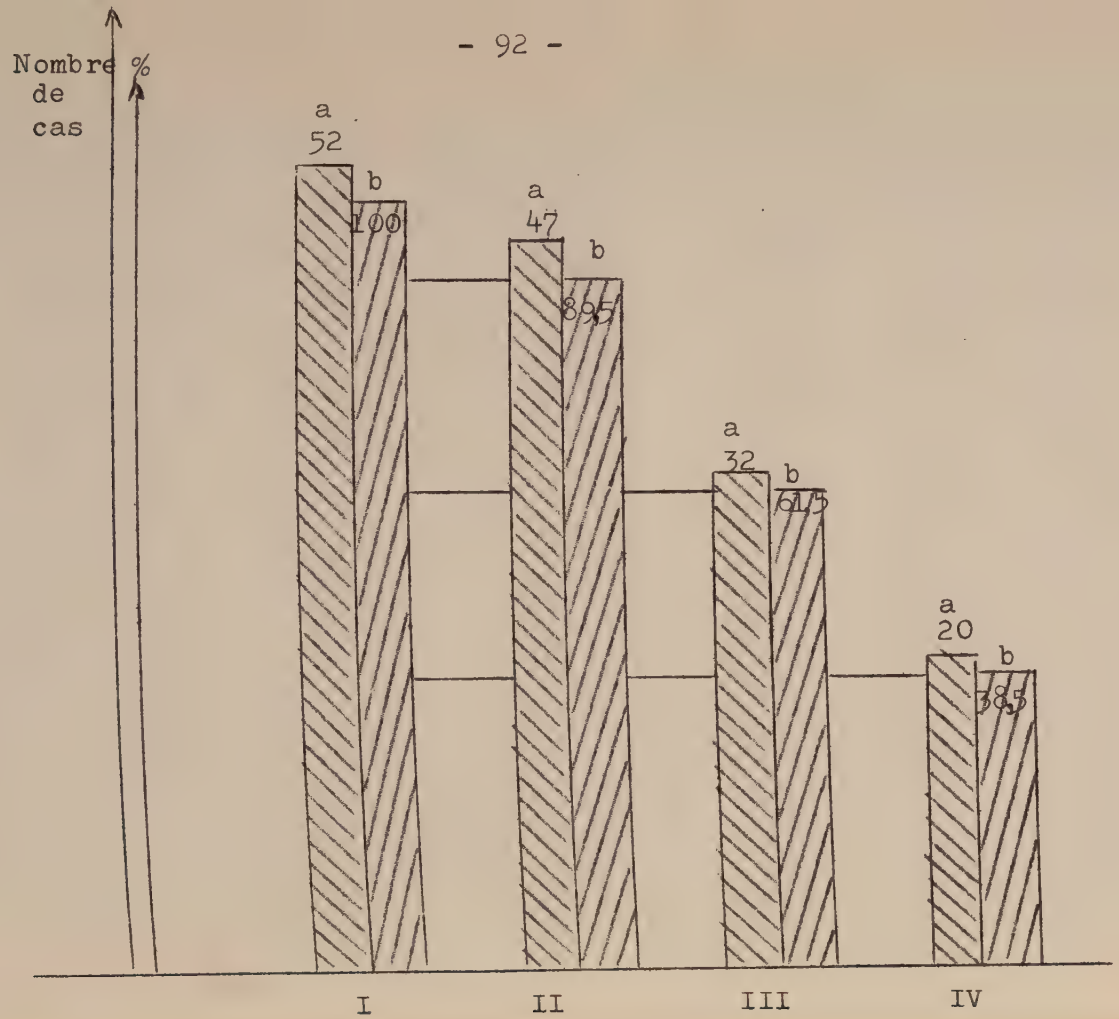


Figure 5

I a Nombre total de cas
b Pourcentage

II a Nombre de cas avec des chiffres de C. PG. inférieur à la moyenne normale
b Pourcentage de ces cas

III a Nombre de cas avec un taux de C.PG. au dessous de la limite inférieure de la normale
b Pourcentage de ces cas

IV a Nombre de cas avec un taux de C.PG. pratiquement normal
b Pourcentage de ces cas

(Légende de la figure 5)

- que 61,5 p.cent des cas (32 sur 52) possèdent un taux de C.PG. plus bas que la limite inférieure de la normale.

61,5 p.cent DES GROSSESSES MOLAIRES ONT UN TAUX DE C.PG. PLUS BAS QUE LA LIMITE INFERIEURE DE LA NORMALE. L'ON VOIT QUE DANS 38,5 p.cent DES CAS LES TAUX DE C.PG. SONT QUASIMENT NORMAUX ; IL EST POSSIBLE QUE POUR CES CAS, CES VALEURS S'ABAISSENT PLUS TARDIVEMENT AU MOMENT DES ACCIDENTS TOXIQUES.

c) Les oestrogènes

De la même façon, et en suivant la même méthodologie, l'on parvient, d'après les chiffres rassemblés sur la figure 6 et analysés sur les figures 7 et 8, aux conclusions suivantes :

68,5 p.cent des GROSSESSES MOLAIRES ONT UN TAUX D'OESTROGENES URINAIRES PLUS BAS QUE LA LIMITE INFERIEURE DE LA NORMALE. L'ON VOIT QUE DANS 31,5 p.cent DES CAS, LES TAUX D'OESTROGENES SONT PRESQUE NORMAUX ; IL EST POSSIBLE QUE CES VALEURS S'ABAISSENT PLUS TARDIVEMENT AU MOMENT DES ACCIDENTS TOXIQUES.

FAIT PLUS IMPORTANT :

ALORS QUE LE TAUX D'H.C.G. S'ELEVE PROGRESSIVEMENT, CELUI DU PREGNANDIOL ET, ENCORE PLUS NETTEMENT, CELUI DES OESTROGENES DEMEURE SENSIBLEMENT SANS CHANGEMENT PENDANT LES VINGT PREMIERES SEMAINES DE LA GROSSESSE MOLAIRE.

CETTE DISSOCIATION CONSTITUE UN CARACTERE TRES PARTICULIER QUI PEUT CONTRIBUER AU DIAGNOSTIC DE LA MOLE HYDATIFORME DANS LES CAS DOUTEUX.

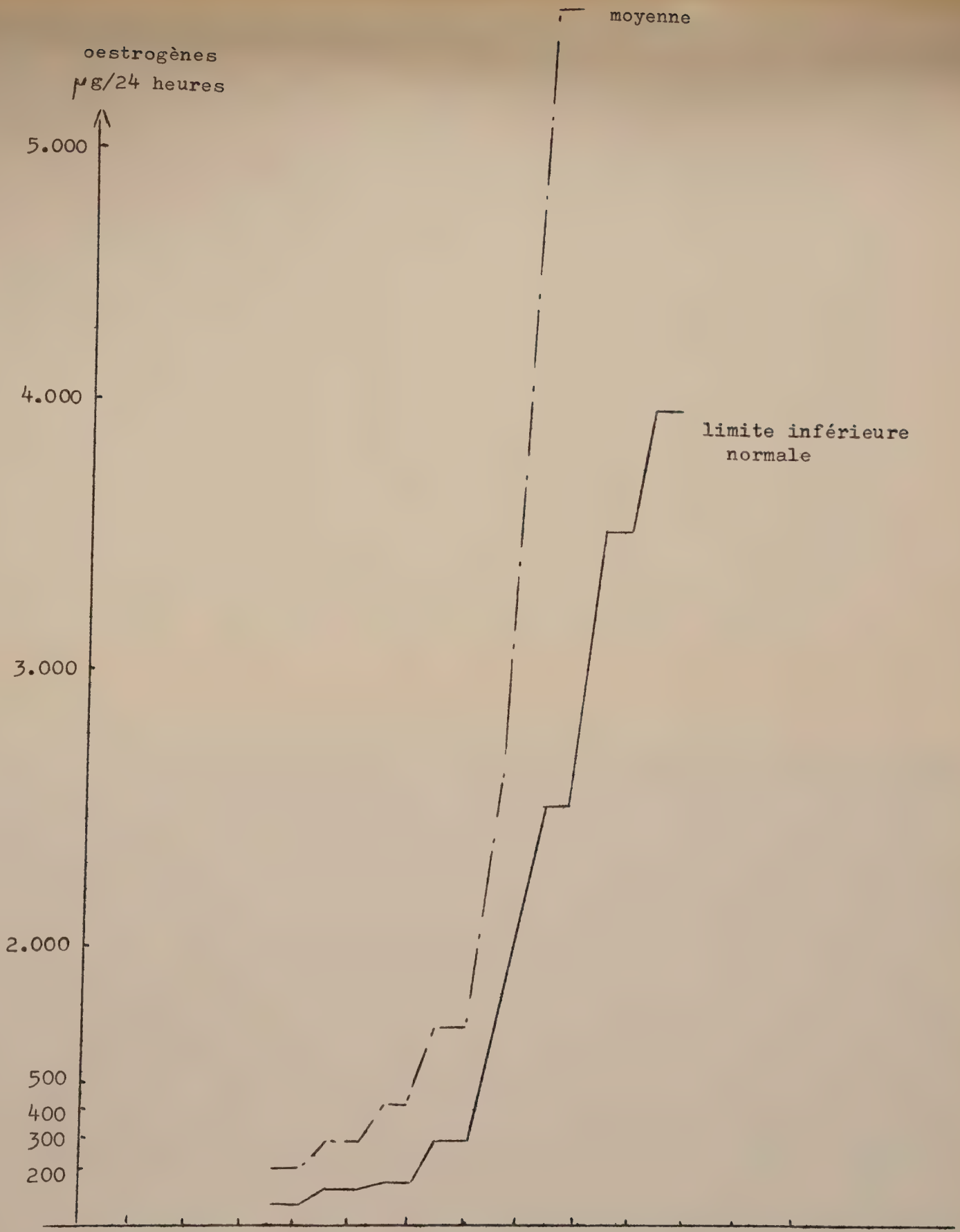

moyenne
oestrogènes
µg/24 heures
5.000
4.000
3.000
2.000
500
400
300
200
limite inférieure
normale
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
Semaines
d'aménor-
rhée

Figure 6

Le fait que nous possédions des dosages simultanés d'H.C.G. de C.PG. et d'oestrogènes relativement peu nombreux nous interdit de chiffrer statistiquement le pourcentage des cas où cette dissociation est rencontrée. Cependant, l'étude attentive des figures (1), (4) et (6) nous permet de dire que cette dissociation doit apparaître souvent.

IL EST D'AUTRE PART EVIDENT QU'ON MET CETTE DISSOCIATION EN RELIEF EN EFFECTUANT PLUSIEURS DOSAGES DU MOMENT QU'UNE MOLE HYDATIFORME EST FORTEMENT SUSPECTEE, SOIT PAR LA CLINIQUE, SOIT PAR LA MISE EN EVIDENCE DE TAUX ANORMALEMENT ELEVES D'H.C.G.

B - LA SURVEILLANCE POST-MOLAIRE

1/ Délai de disparition de l'H.C.G. urinaire après expulsion de la môle

Dans la majorité des cas, les taux d'H.C.G excrétés par des femmes normales en dehors de la grossesse sont inférieurs à 5 U.L/24 h (soit 35 U.I/24 h). Cette valeur est donc prise comme référence du retour à la normale après expulsion môlaire.

Toutefois la définition de la "disparition" de l'H.C.G. après expulsion môlaire est différente selon les auteurs. Pour R. HENRY la limite supérieure du dosage biologique attestant cette disparition est de 5 U.L/urines de 24 h. (soit 35 U.I./urines de 24 h) ; tandis que pour H. & M. HINGLAIS, cette limite est fixée à 3 U.L./litre d'urine (soit 21 U.I./litre d'urine). Si l'on admet qu'une diurèse quotidienne "moyenne" est de l'ordre de 1500 ml, les deux définitions sont pratiquement très proches.

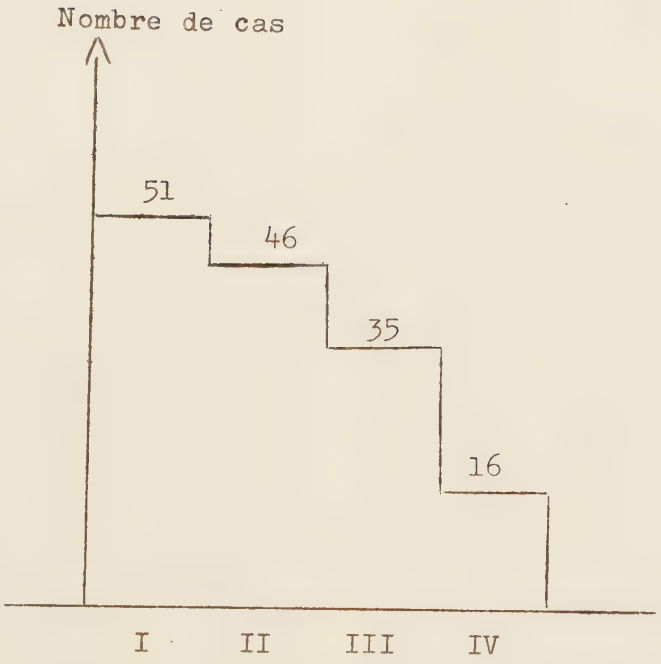


Figure 7

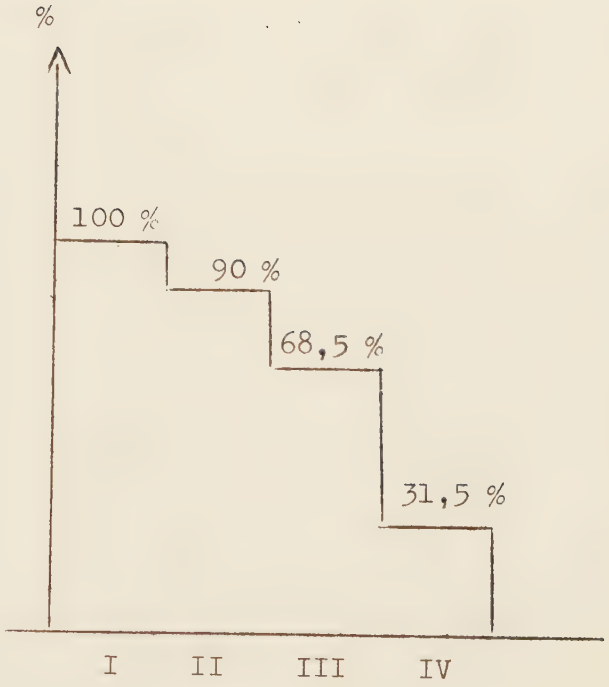


Figure 8

I Nombre total de cas

II Taux d'oestrogènes inférieur à la moyenne normale

III Taux d'oestrogènes au-dessous de la limité inférieure de la normale

IV Taux d'oestrogènes normal

Légende des figures 7 et 8

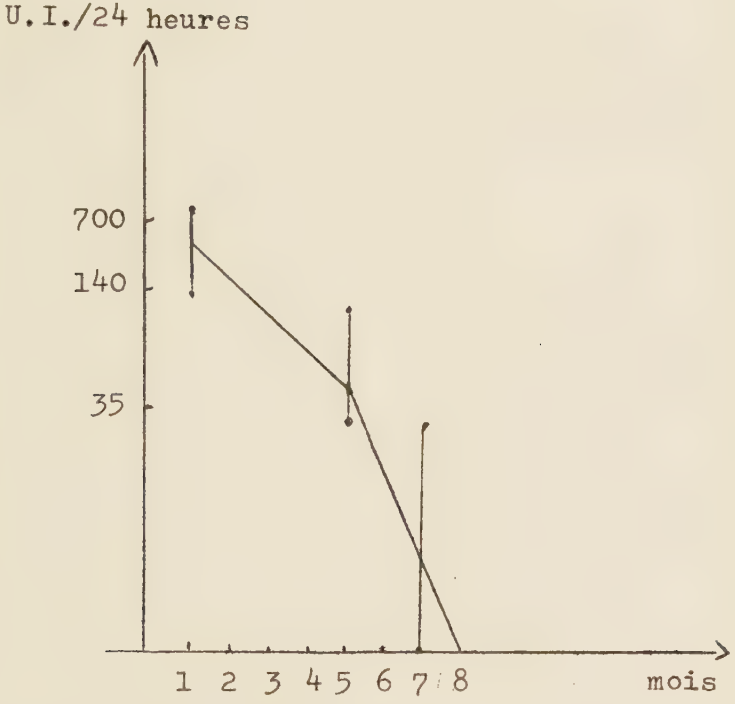
Voici maintenant, présentés graphiquement, 15 cas pour lesquels des dosages ont été effectués après expulsion môlaire ; les renseignements en notre possession sur chaque cas y sont adjoints mais ne sont malheureusement pas complets. (Fig. 9 à Fig. 16)

Les graphiques donnent le taux d'H.C.G. en U.I/24 h en fonction du temps, exprimé en mois. Les taux d'H.C.G. y sont reportés en valeurs logarithmiques, dans un but pratique. En effet, les grandes valeurs peuvent être inscrites sur les graphiques dans des limites raisonnables et sans discontinuité ; les valeurs très faibles - là où la surveillance est maximale - sont rapportées avec précision et sans risques d'ambiguité pour les cas où des valeurs proches mais de signification différente seraient trouvées.

Enfin, nous avons pour six autres cas, les délais de normalisation du taux urinaire d'H.C.G., normalisation jugée sur des critères exposés plus haut ; toutefois aucun renseignement clinique intéressant n'a pu être retrouvé pour ces cas.

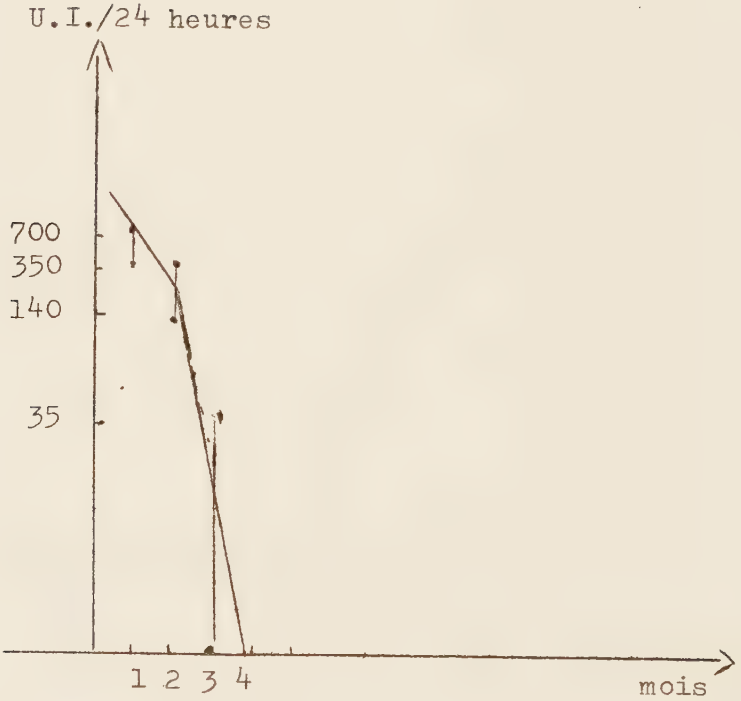
Réf.	délais de normalisation (en mois)
Pap.	1-2
Lem.	1-2
Gui.	1-2
Con.	1-2
Cas.	1-2
Gu.	7-8

Le graphique n° 17 reprend les 15 cas présentés et exprime le nombre de cas ayant encore un taux d'élimination de H.C.G urinai-



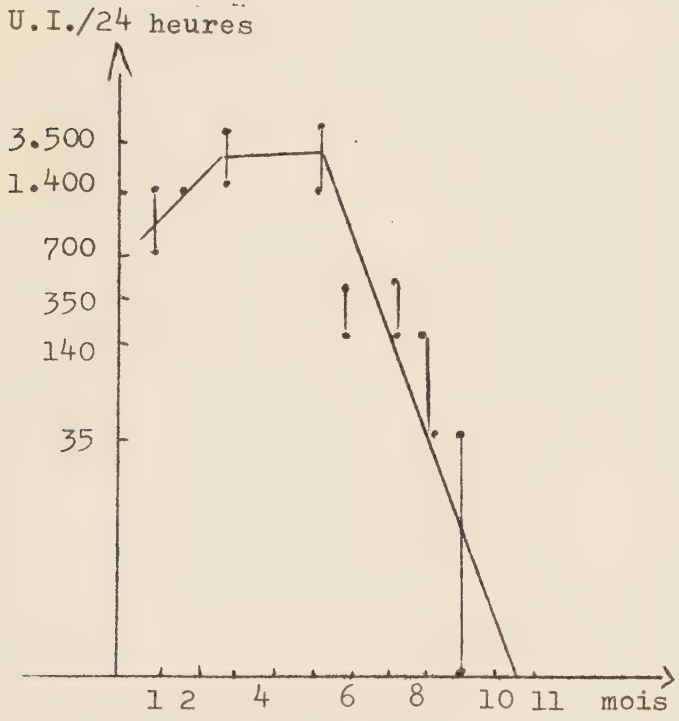
PER : môle expulsée le 4.10.62
curetage le 13.10.62
hystérectomie subtotale et
castration bilatérale
(date inconnue)
torsion de l'ovaire gauche
les deux ovaires étaient
kystiques

Figure 9



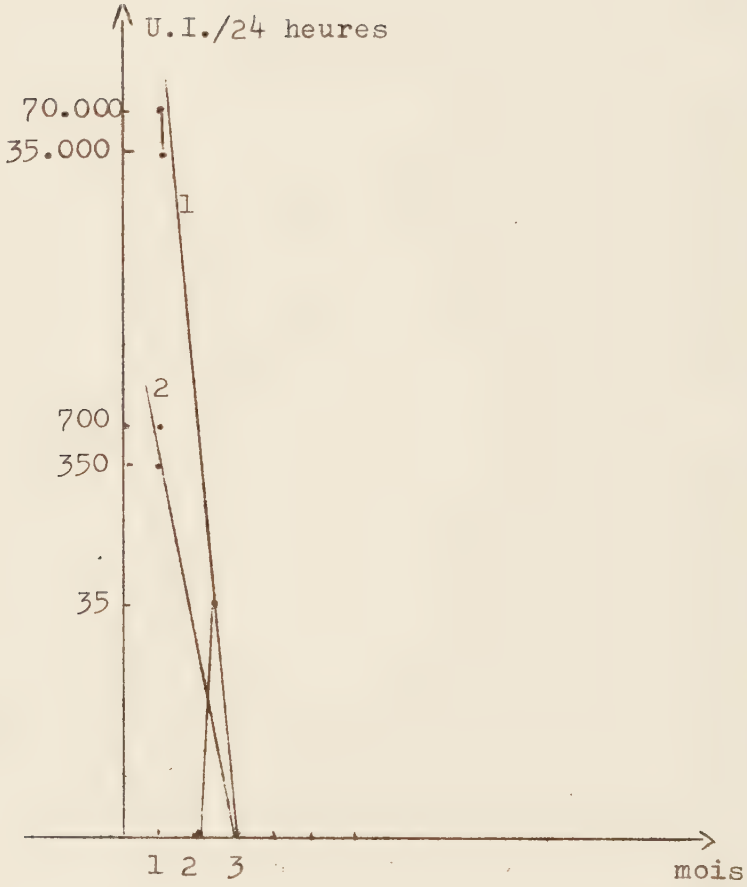
Lah : expulsion môlaire et curetage
suites connues favorables

Figure 10



Sar : expulsion môlaire et curetage
suites connues favorables
aucun autre renseignement

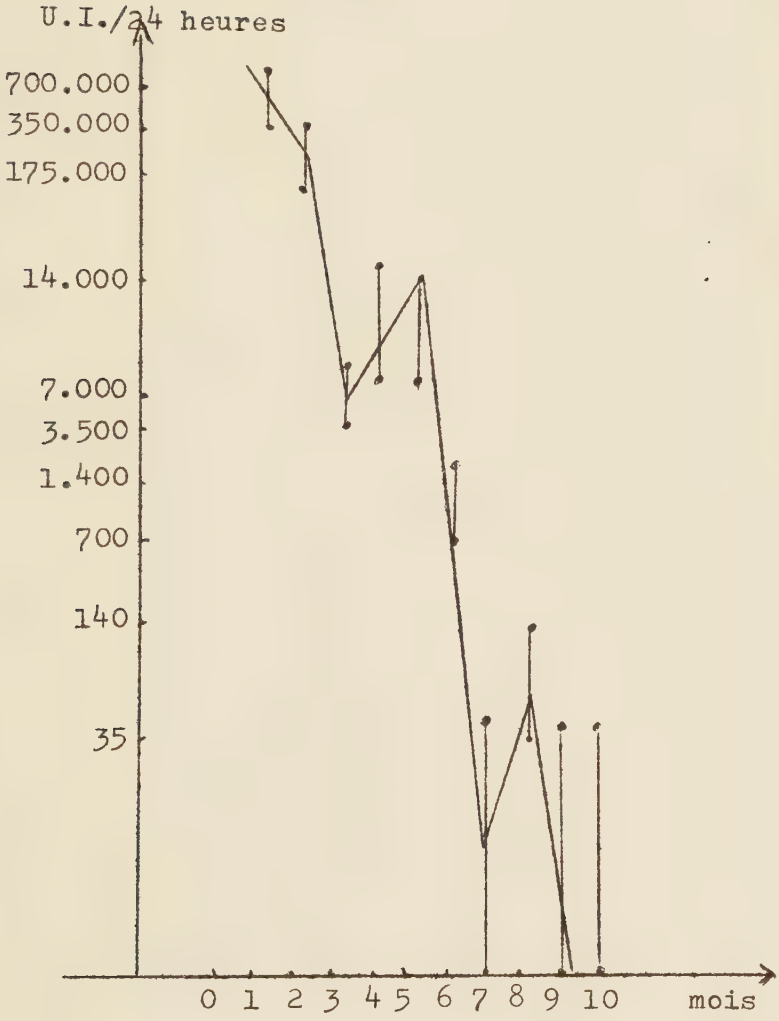
Figure 11



1. Sal : expulsion môlaire après 5 mois de grossesse
chute rapide du taux d'H.C.G.

2. Lot : expulsion môlaire et normalisation rapide du taux d'H.C.G.

Figure 12

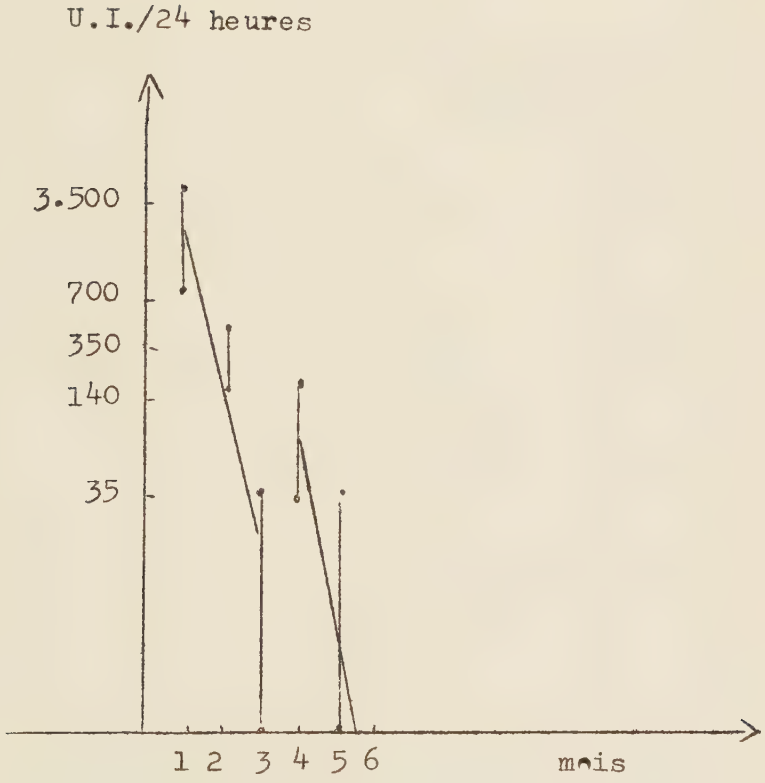


Fad. : Môle expulsée le 11-1-62
Hystérectomie le 14-3-62
Suites connues favorables

Figure 13

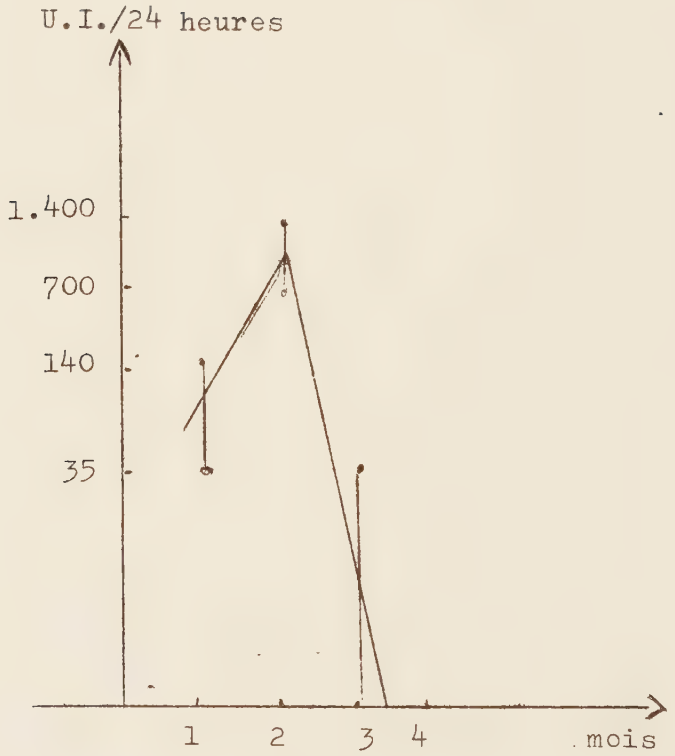
Der. : expulsion môlaire et curetage

Figure 14



All. : curetage après expulsion môlaire

Figure 15



Clo. : aucun renseignement clinique

Figure 16

re supérieur à 0-35 U.I/24 h (soit de 0 à 5 U.L/24 h), en fonction du temps écoulé, en mois, après l'expulsion môlaire.

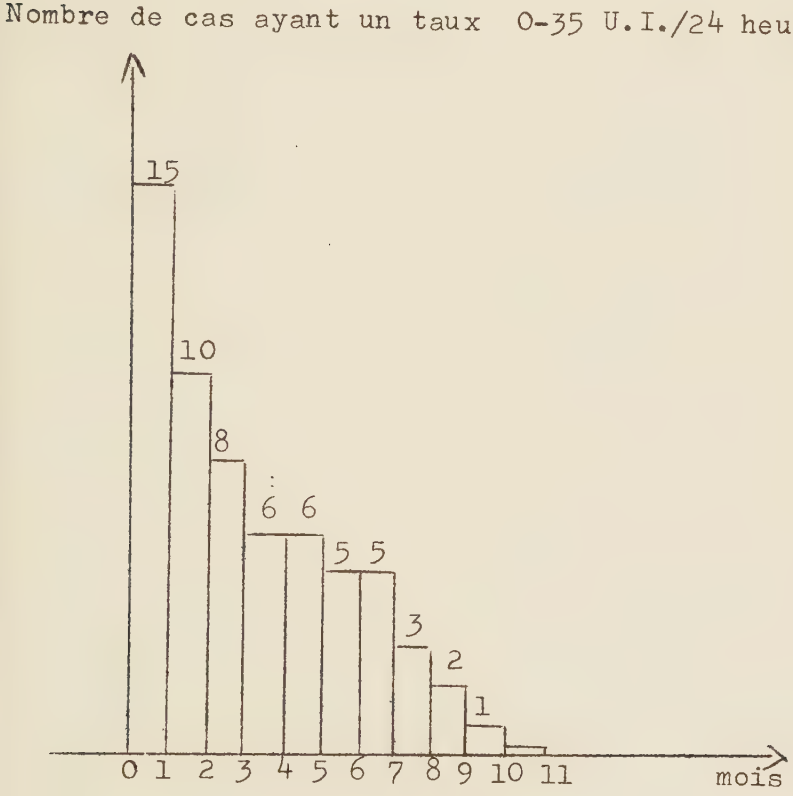


Figure 17

H.&.M. HINGLAIS (18) ont dégagé, à partir d'un excellent travail groupant environ 800 cas parfaitement suivis, les principes de la surveillance post-môlaire à l'aide de dosages répétés d'H.C.G. Les 15 cas que nous présentons s'intègrent dans le schéma général qu'ils donnent de l'évolution post-môlaire favorable.

2/ Excrétion urinaire de l'H.C.G., du pregnandiol, des oestrogènes lors du chorio épithéliome chez la femme

Le tableau que nous allons présenter maintenant groupe les dosages de l'H.C.G., du Pregnandiol, et des Oestrogènes urinaires, lors de l'évolution d'un chorio-épithéliome chez la Femme. Nous y grouperons, dans le sens horizontal, des dosages effectués à la même date de façon à mettre en évidence, peut-être une corrélation entre eux. (Tableau XVI)

3/ Discussion des résultats

Dès l'expulsion, trois disciplines concourent à la surveillance post-môlaire avec, dans l'esprit, la hantise d'une dégénérescence chorio-épithéliomateuse possible : la clinique, l'histologie, la biologie.

a) Les suites immédiates

Comme le dit HERTIG, il n'y a pas de méthode plus certaine de diagnostic de la môle que la mise en évidence des vésicules caractéristiques. Macroscopiquement possible, il est plus souhaitable que ce diagnostic soit porté par une étude microscopique à partir de plusieurs fragments prélevés en des sites différents. A part l'affirmation de la môle, cette étude permet d'évaluer l'évolutivité de ce tissu pathologique et ainsi elle devient un des éléments de pronostic des suites môlaires.

La clinique a ici un rôle primordial mais il ne nous appartient pas d'analyser ce rôle.

La biologie permet, par le truchement du dosage de l'H.C.G., d'assister dans les cas

favorables, à un retour rapide à la normale. Elle évalue en quelque sorte la rétention possible de tissu pathologique, sans toutefois pouvoir préciser s'il s'agit encore de tissus simplement môlaire ou déjà en voie de dégénérescence.

DES DOSAGES REPETES D'H.C.G. SONT ABSOLUMENT ESSENTIELS, CHAQUE 15 j. LORS DES SUITES MOLAIRES IMMEDIATES, CECI JUSQU'AU RETOUR A DES TAUX COMPRIS ENTRE 0 et 35 U.I. (0 ET 5 U.L.).

A PARTIR DE CE MOMENT LES ANALYSES DE SURVEILLANCE SERONT PRATIQUEES TOUS LES DEUX MOIS, PENDANT 3 ANS.

b) Les suites plus lointaines

Schématiquement, trois sortes d'évolutions sont possibles :

- une récidive de grossesse môlaire. Cette éventualité est exceptionnelle et très peu de cas ont été observés dans la littérature. Et, de fait, si l'on admet avec HERTIG, qu'une grossesse sur 2000 évolue vers la môle hydatiforme, statistiquement parlant, les chances de deux grossesses môlaires consécutives sont de $(1/2000)^2$, soit une chance sur quatre millions ! On nous permettra sans doute de ne pas tenir compte de cette éventualité lors de la discussion à venir.

- une nouvelle grossesse non môlaire.

- un chorioépithéliome secondaire après une accalmie apparente de durée variable.

En ne tenant compte que de ces deux dernières possibilités, l'on voit que dans les suites lointaines de toute expulsion môlaire, une

Auteur	Cas	Oestrogènes totaux µg/24h	Pregnandiol mg/24 h		H.C.G. U.I/24h	Renseignements complémentaires
			PG.	C.PG.		
FRANDSEN (8)	AN	72	-	-	180.000	Non castrée. Chorio épithéliome secondaire avec métastases et exitus.
	GH	66 74 115 103 283	0,9 1,1 4,6 1,1 1,8	- - - - -	60.000 45.000 279.000 62.000 122.000	Hystérectomie sur chorio épithéliome secondaire avec métastases pulmonaires et exitus après généralisation. Pas de castration.
	AH	< 40 < 40	1,2 1,2	- -	9.000 7.000	Chorio épithéliome vaginal secondaire avec métastases pulmonaires. Hystérectomie, physiothérapie et chimiotherapie. Pas de castration.
JAYLE	COC	615		11,5	140.000-350.000	Exitus. Aucun renseignement sur la thérapeutique et la chirurgie
	COR	> 4	-	-	7.000 - 14.000	Hystérectomie avec ablation des annexes pour un cas de chorio épithéliome secondaire. Exitus après généralisation.

	DEL	14 Traces	Traces Traces	35000 - 70000 7000 - 14000	Grossesse môlaire avec curettage. L'examen des fragments biopsiques ne révèle aucune transformation maligne (sept.64). Les dosages datent de 1965 après hystérectomie et castration et la dégénérescence chorio épithéliomateuse serait certaine. Actuellement, état satisfaisant.
	FER	avant castration après castration et chimiothérapie : 20	 Traces	14000 - 70000 7000 - 35.000	Age : 16 ans. Cycles irréguliers, kyste de l'ovaire opéré. Premier diagnostic histologique sur pièce de castration : sémimome. La pièce entière est examinée au laboratoire de Chimie biologique de la Faculté de Médecine : images chorio épithéliomateuses certaines. Donc, chorio épithéliome ovarien primaire. Exitus

TABLEAU XVI

nouvelle élévation du taux de l'H.C.G. urinaire pose au clinicien un problème angoissant : s'agit-il d'une nouvelle grossesse ou d'un chorioépithéliome secondaire ? La clinique seule ne peut pas toujours trancher le problème.

Or, l'on constate lors des dosages effectués dans des cas de chorioépithéliome secondaire la même dissociation déjà rencontrée lors de l'étude de la grossesse môlaire en évolution, entre les chiffres croissants de H.C.G. et un maintien en plateau du taux du C.PG. et des oestrogènes. Sur 7 cas rappelés dans cette thèse, un seul montrait des chiffres certes élevés d'H.C.G. mais aussi des chiffres de C.PG. et d'oestrogènes présentant un ordre de grandeur comparable à celui rencontré lors d'une grossesse normale. 9 dosages d'oestrogènes sur 13 objectivent des taux très bas, rencontrés uniquement chez des femmes non enceintes ; 10 dosages sur 11 de C.PG. montrent des taux anormalement bas de pregnandiol, excluant la possibilité d'une grossesse. Le cas GH, chez qui plusieurs dosages ont été effectués, illustre parfaitement le maintien en plateau de l'excrétion du C.PG. lors même que les taux de H.C.G. excrétée augmentent de dosage en dosage.

DES LA CONSTATATION D'UNE REPRISE DE L'EXCRETION D'H.C.G. DANS LES SUITES MOLAIRES, IL FAUDRA ASSOCIER DES DOSAGES DE H.C.G., DE C.PG. ET D'OESTROGENES. LA MISE EN EVIDENCE D'UNE DISSOCIATION ENTRE DES VALEURS CROISSANTES D'H.C.G. D'UNE PART ET, D'AUTRE PART, LE MAINTIEN EN PLATEAU DES TAUX D'ELIMINATION DES OESTROGENES ET DU C.PG. DOIT FAIRE ELIMINER L'EVENTUALITE D'UNE GROSSESSE NORMALE.

CE NE SONT PAS TANT LA VALEUR ABSOLUE DES

TAUX D'OESTROGENES ET DE C.PG. QUE LEUR MAINTIEN EN PLATEAU QUI POSSEDE UNE SIGNIFICATION PARTICULIEREMENT IMPORTANTE.

C - LES TUMEURS DES GONADES

1/ Présentation des cas

Dans ce chapitre, nous rapportons pour chaque cas le maximum de renseignements recueilli à partir des dossiers clinique et biologique.

Chaque cas est présenté suivant une disposition en colonnes :

a) la première colonne : précise la chronologie
b) la 2e " : la clinique
c) la 3e " : la thérapeutique
d) les autres colonnes : les dosages ; dans l'ordre l'H.C.G., l'H.M.G., le Pregnandiol, les oestrogènes et les 17-céto urinaires.

Les astérisques renvoient à des compte-rendus anatomopathologiques.

ABE - Age:34 ans

1940	Ectopie testiculaire	Traitement hormonal	
1959	Tuméfaction testiculaire	Castration droite *	0-5 U.L.
		Radiothérapie	5-20 U.L.

* Aspect typique de séminome avec de nombreux remaniements nécrotiques et un stroma souvent lymphoïde. Il n'apparaît pas d'aspect trophoblastiques, ni d'épithélioma embryonnaire associé.
(étude effectuée par le Dr GERARD-MARCHANT)

1964 en bonne santé

BAR Age : 50 ans

1950 Trauma au niveau du testicule gauche
Augmentation lente du volume testiculaire

1961 Tuméfaction testiculaire — Castration gauche *
Radiothérapie

1962

0 - 5 U.L. 25 - 50 U.S.
20 - 50 U.L. 25 - 50 U.S.
0 - 5 U.L. 100 - 200 U.S.
0 - 5 U.L.

* Volumineuse formation visiblement tumorale, peu de nécrose. Prolifération de cellules, toutes identiques, tassées les unes contre les autres, formant des nappes de cellules rondes parmi lesquelles on reconnaît quelques vaisseaux. Aucune différentiation chorio-épithéliomateuse.
Conclusion : séminome pur du testicule (Dr J. CHOME).

* Les fragments montrent une prolifération tumorale homogène à type de séminome (Dr GERARD-MARCHANT)

1961 en bonne santé

BOM

1962	Adénopathie sus-claviculaire Métastases pulmonaires Testicule trouvé "anormal" Douleurs fosses lombaires	Castration gauche * Radiothérapie Chimiothérapie	5-20 UL 0-5 UL	50-100 U S 50-100 U S

* Noyau tumoral remanié par de nombreuses zones de nécrose. Les aspects sont d'un épithélioma embryonnaire avec, en certaines zones, une différentiation séminale. Le reste de la glande apparaît extrêmement remanié (Dr. GERARD-MARCHANT).

1963	Paralysie récurentielle gauche	0-5 UL 5-20 UL	100-200 U S 200-400 U S

Malade décédé (19.4.63)

DEG Age : 20 ans

1957 Augmentation du volume testiculaire

1958 Castration gauche *

* Dysembryome présentant divers éléments tissulaires : cartilage, épithélioma glandulaire, muscle, épithélioma malpighien.
On observe surtout à côté de ces formations des plages cellulaires denses d'éléments fortement éosinophiles atypiques rappelant des gonocytes.
(Dr. A. MAZABRAUD)

1959 Métastases ganglionnaires abdominales pulmonaires — Chimiothérapie — Radiothérapie — 5 - 20 U L > 100 U S

Malade décédé (26.7.59)

DEL Age : 25 ans

1959 Tuméfaction testiculaire — Castration gauche *
Radiothérapie

* Tumeur polylobée, bien limitée, maligne qui envahit partiellement un testicule dont les tubes restant ne contiennent que des éléments sertoliens et qui se présente sous l'aspect de nodules isolés les uns des autres et à centre souvent nécrotique.
Nodules constitués soit par une masse apparemment compacte de grandes cellules à cytoplasme clair, vacuolaire, soit par des végétations papillaires bordées de petites cellules sombres et dont les axes vasculaires sont entourés des mêmes éléments cellulaires que dans les zones massives.
Conclusion : dysembryome malin de type trophoblastique

1960	Douleurs dorsales gauches	Radiothérapie	0-5 U L	50-100 U S
	Métastases pulmonaires	Chimiothérapie	0-5 U L	50-100 U S
	Gynécomastie gauche		0-5 U L	25-50 U S
	Toux et hémoptysie		0-5 U L	5-25 U S
1961	Crises douloureuses lombaires.	Chimiothérapie	5-20 U L	> 50 U S
	Paralysie récurrentielle	**		
	Métastase bronchique	Biopsie bronchique		

** Cordons de cellules polygonales au cytoplasme clair, nettement limité, aux noyaux irréguliers, parfois monstrueux, souvent en mitoses, à disposition fréquemment péri-vasculaire; on observe en de nombreux points de volumineux plasmodes plurinucléés

Malade décédé (25.3.61)

DEP

1959	Rapide augmentation du testicule droit	Castration * Chimiothérapie	0-5 U L

* Tumeur testiculaire largement nécrosée, constituée par une prolifération assez dense de type trophoblastique ; les éléments cellulaires, généralement polygonaux pourvus d'un cytoplasme clair, sont en certains points groupés autour de cavités pseudo-glanduliformes. D'autre part, certaines travées tumorales sont environnées d'éléments syncytiaux, ayant les caractères plasmodiaux chorio-épithéliomateux . Dysembryome testiculaire malin, polymorphe, en majorité de type trophoblastique.
Une telle tumeur s'accompagne en principe d'une prolanurie élevée (Laboratoire du Pr. DELARUE).

1960	Chimiothérapie	5-20 U L
1961		0-5 U L 5-20 U L
1962		0-5 U L
1964		0-5 U L

ECO Age : 27 ans

1962	Gros testicule gauche Métastases pulmonaires Gynécomastie	Castration ✱ Chimiothérapie	50.000 100.000 U L 5.000 10.000 U L	> 800 U S	11 ♂

✱ Prolifération tumorale massive remaniée par de nombreuses zones de nécrose et d'infiltrations hemorragiques. Grandes cellules à cytoplasme amphophile à noyaux souvent monstrueux et à tendance syncytiale marquée, se disposant volontiers autour des lacunes vasculaires. Ces aspects sont d'un chorio-épithéliome .

Malade décédé (30.11.62)

FRI Age : 48 ans

1958 Tension du testicule droit

1959 Induration indolente du testicule droit — Castration ✱ lymphadenectomie Radiothérapie

✱ Carcinome embryonnaire et séminome (Dr. SEN)
Tumeur testiculaire maligne bordée de quelques vestiges de la glande en régression fibro-hyaline complète. Tissus multiples mais surtout de larges travées de cellules épithéliales très sombres groupées autour de cavités irrégulières souvent micro-kystiques. Monstruosités nucléaires nombreuses, nécrose très intense. De plus, quelques cavités à parois très minces bordées de cellules épithéliales mucosécrétantes rappelant assez bien un épithélium bronchique.
Epithélioma primitif du testicule du type des dysembryomes malins (Dr. GAUTHIER-VILLARS).
Formation tumorale centrale, remaniée par nécrose intense et étendue. En quelques zones, la tumeur apparaît très persistante à type d'épithélioma embryonnaire, avec de nombreuses ébauches de boutons embryonnaires. Pas de participation séminale, ni trophoblastique. (Dr. GERARD-MARCHANT).

1960		Chimiothérapie	0-5 U L	25-50 U S
1961	Métastases pulmonaires		0-5 U L	
	Crises douloureuses lombaires		0-5 U L	
	Ictère			
1962	Décédé (7.I.62)			

GOR Age : 39 ans

1962	Augmentation du volume testiculaire	Castration droite *	
1963	Adénopathie mésentérique Dyspnée Hémoptysie	Radiothérapie Chimiothérapie	5-20 U.L. 5-20 U.L. 25-100 U.S.

* Prolifération tumorale à type de séminome assez peu nécrobiotique dans l'ensemble.

Décédé (Octobre 1963)

HER

1961	Castration gauche *	0-5 U.L.	25-50 U.S.
	Radiothérapie	5-20 U.L.	

* Fragment occupé dans sa presque totalité par une prolifération tumorale maligne, constituée par de larges lobules cellulaires, le plus souvent centrés par des phénomènes de nécroses très étendues. Prolifération tumorale faite de cellules polygonales, assez claires, groupées en larges nappes, qui sont dissociées çà et là par quelques travées conjonctives comportant quelques infiltrats lymphoïdes.
Conclusion : séminome. On ne constate rien qui puisse évoquer le dysembryome mais, ces constatations ne sont valables que pour la partie étudiée. Un dosage de prolans de contrôle paraît, en tout état de cause, nécessaire. (Pr. DELARUE).

1962	5-20 U.L.	50-100 U.S.
1963	5-20 U.L.	
1964 Va bien.		

KAR Age : 42 ans

1953 Augmentation du volume testiculaire droit

1955 Ulcération spontanée — Castration * Radiothérapie — 0-5 U.L.

* Volumineuse tumeur constituée par des cellules toutes identiques, arrondies, contenant de volumineux noyaux, parfois mitotiques, entourées d'un protoplasme extrêmement vasculaire. Stroma réduit à des axes conjonctivo-vasculaires grêles. Processus nécrotique. Il s'agit d'un séminome (Dr. LEIBOVICI).

1959 — 5-20 U.L. — 50 U.S.

1963 Va bien.

PIA Age : 27 ans

1964	Testicule ectopique	Castration *	
		Radiothérapie	

* Tumeur en partie nécrosée et constituée par un séminome (Pr. A. DELATTRE). Les aspects histologiques sont d'un tératome à dominance dermoïde. Il existe vraisemblablement une évolution épithéliomateuse. De plus, certains éléments syncytiaux du voisinage des zones nécrotiques doivent faire suspecter une participation chorio-épithéliomateuse. (Dr. GERARD-MARCHANT).

1965	Métastases pulmonaires et ganglionnaires	Biopsie ganglionnaire *		
	Gynécomastie bilatérale	Chimiothérapie	500-1000 UL	>400 US
			20000-50000 UL	>800 US
	Adénopathie inguinale droite			

* Dysembryome testiculaire, différencié, mature, avec des tissus multiples. Foyers de nécrose multiples. Présence d'éléments syncytiaux orientant surtout vers une dégénérescence dans le sens chorio-épithéliomateux.

PRI Age : 24 ans

1961 Troubles de la miction

1962 Tuméfaction du testicule droit

Castration ✻ 100-200 U.L. 100-200 U.S.
Chimiothérapie 100-200 U.L.
Curage ganglionnaire 5000-10000 U.L.

Métastases nombreuses

5000-10000 U.L.
5000-10000 U.L.

✻ Envahissement massif par le dysembryome malin. Ce dernier conserve sa structure polymorphe et poly-embryonnique. Il existe, en particulier, en un point des formes embryoïdes en gueule de four et des éléments plasmodi-trophoblastiques (Dr. GAYET).

1963 Décès (15.1.63).

✻ Prolifération tumorale maligne... évoluant soit vers un épithélioma embryonnaire, soit dans un sens trophoblastique, y associant un chorio-épithéliome.

SIE Age : 42 ans

1961	Augmentation du volume testiculaire gauche	Castration *	5-20 U.L.
		Chimiothérapie	> 100 U.L.
		Radiothérapie	

* Aspect de séminome et aspect de tératome associés. On ne voit pas d'images trophoblastiques.

Métastases multiples

Décès (25.9.61).

SIM(39) AGE : 28 ans

1956	Tuméfaction et douleurs du testicule gauche Obésité.	Castration ✱	10-20 U.L. 0-50 U.L.		>150 U.S.

✱ Epithélioma wolffien du testicule présentant des zones indifférenciées et des zones végétatives... dysembryome complexe, immature ou peu mature, de très grande malignité. On y observe de petites plages cellulaires plus claires qui peuvent être considérées de nature trophoblastique. Il n'existe toutefois pas d'images chorio-épithéliomateuses différenciées (Pr. DELARUE).

1957	Gynécomastie Douleurs lombaires	Chimiothérapie	>10 UL >100 UL >500 UL	2,2mg	35 ♂ 19 mg 35 ♂ 22 mg
1959	Hémoptysies Mauvais état général	Chimio-thérapie	>150.000 UL. 200000 - 300000 U.L.	4,3mg	78 ♂

Décès (14.2.58)

TER Age : 36 ans

1962	Tuméfaction du testicule gauche avec douleurs intermittentes du petit bassin. Métastases pulmonaires				
1963	Adénopathies	Castration *	200 - 500 UL	<600 US	
		Chimiothérapie	2.500 -5.000 UL	600-800 US	Traces 48 x 12,5 mg
		Radiothérapie	500-1.000 UL	>800 US	
			10.000-20.000 UL	>800 US	Traces 125 x 9,5 mg

* Il s'agit essentiellement d'un épithélioma embryonnaire et qui tend parfois vers des aspects de séminome. Il n'apparaît pas des images évoquant une évolution chorio-épithéliomateuse. (Dr. GERARD-MARCHANT).

Décédé (le 26.7.63).

TUR Age : 29 ans

1961	Dyspnée d'installation progressive. "Lacher de ballon" pulmonaire. Testicule droit déformé	Radiothérapie	20 - 50 U.L.	>50 U.S.
		Castration **	0 - 5 U.L.	5 - 25 U.S.
		Chimiothérapie		

** Testicule envahi par une masse tumorale nécrosée en grande partie d'une part par des nodules à types de séminome ; d'autre part, des zones d'épithélioma embryonnaire (Dr. GERARD-MARCHANT)

1962	Décès (7.2.62)		5-20 U.L.

TIE Age : 32 ans

1962	Tuméfaction testicule droit. Reins polykystiques : hématurie	Castration ✱	0 - 5 U.L.	25 - 50 U.S.
		Chimiothérapie	0 - 5 U.L.	5 - 25 U.S.
			0 - 5 U.L.	5 - 25 U.S.
1963	Adénopathie axillaire droite		0 - 5 U.L.	
			5 - 20 U.L.	
			0 - 5 U.L.	
1964	Nombreuses adénopathies Compression cave		5 - 20 U.L.	
Fin 1964	En bon état général			

✱ Epithélioma de type embryonnaire à différentiation séminale partielle (Dr. GERARD-MARCHANT).

VOR Age : 28 ans

1959	Tuméfaction du testicule gauche	Castration ⁂	5-50 UL	5-50 US	
	Adénopathies abdominales		20-50 UL	25-50 US	
			50-100 UL	>100 US.	
			0-25 UL		

⁂ Tumeur de type mixte avec grande prédominance de formations épidermoïdes et ostéoïdes ; les aspects glandulaires sont plus rares ... Il apparaît deux éléments épithéliomateux : l'un, le plus notable, est de type embryonnaire ; l'autre est un îlot de séminome. On ne voit pas de composant chorio-épithéliomateux. Tératome, avec participation séminale et épithélioma embryonnaire (Dr. GERARD-MARCHANT)

1961	Adénopathie axillaire		500-100 UL		
1962	Ganglion susclaviculaire	biopsie ⁂ du ganglion	2000-5000 UL	50-100 US	
			10000-20000 UL	0-200 US	traces 127 γ
		Chimiothérapie	2000-5000 UL	400-600 US	
			25000-50000 UL	800 US	

* Remaniée par métastase massive de type pluritissulaire. Il s'agit d'une métastase d'un dysembryome d'origine testiculaire vraisemablbelement. La présence au sein de nappes indifférenciées de plasmodes multinucléés souvent proches des cavités vasculaires implique histologiquement, une participation chorio-épithéliomateuse.

	Métastases ganglionnaires	Chimiothérapie	10.000-20.000 UL			
	Masse abdominale épigastrique		1.000-2.000 UL	600-800 US		
			50.000-75.000 UL			
1963	Très mauvais état général	Chimiothérapie	25.000-50.000 UL		1mg	150 ɣ 11,5mg
	Syndrome digestif		200.000-250.000 UL		2,5mg	480 ɣ
	Gros foie		10.000-20.000 UL		Traces	65 ɣ 10mg
	Paralysie récurrentielle					
	Ictère généralisé					
	Décès (14.5.63)					

A l'autopsie :

Macroscopie : métastases multiples : a) ganglionnaires : latéro-oesophagiennes, latéro-cervicales, médiastinales, pédicule hépatique latéro-et rétro-pancréatiques, mésogrêles.
b) viscérales : poumons, foie, rein droit.

Microscopie : dysembryome testiculaire immature dont la composante essentielle est ecto-et entoblastique devenant parfois trophoblastique et, au niveau du foie, nettement chorio-épithélioma-teuse.

WEI

1963	Douleurs lombaires droites	Appendicectomie			
	Gros testicule droit	Castration *			

* Examen histologique en faveur d'un chorio-épithéliome.

1964	Gynécomastie	Chimiothérapie	5.000-10.000 UL	>800 US	
	Envahissement ganglionnaire	Curage ganglionnaire	10.000-20.000 UL	>1200 US	
			20 - 50 U.L.	800-1200 US	
			0 - 5 U.L.	50-100 U.S.	
	Hospitalisation	Chimiothérapie Radiothérapie	20 - 50 U.L.	>100 U.S.	
			50 -100 U.L.	< 25 U.S.	
			5 -20 U.L.		
	Disparition de la gynécomastie		100-200 U.L.	>600 US	0,7mg 20 γ
			0-5 U.L.		
1965	Légère gynécomastie		0-5 U.L.		
	Pas de métastases pulmonaires		0-5 U.L.		

2/ H.C.G. et Tumeurs des gonades

a) Problème diagnostique

L'intérêt du dosage de l'H.C.G. urinaire dans les cas des tumeurs des gonades est certain. C'est un des seuls cas où un tissu cancéreux précis signe sa présence par la formation et l'excrétion d'une substance spécifique détectable.

Est-ce à dire que la présence d'H.C.G. dans les urines d'un malade porteur d'un cancer des gonades est pathognomonique et objective la présence de cellules trophoblastiques ? Si un premier examen histologique diagnostique un séminome ou un carcinome embryonnaire ou un tératome la détection d'H.C.G. dans les urines d'un tel malade doit-elle obligatoirement faire penser qu'on est en présence d'une tumeur mixte avec participation trophoblastique ?

Nous tenterons de répondre à ces questions aussi précisément que possible, compte tenu des éléments que nous détenons.

Nous présentons 11 cas pour lesquels le

dosage de l'H.C.G. urinaire donnait des taux supérieurs à 35 U.I (5 U.L.). Pourtant l'examen d'un fragment de l'organe n'a pas retrouvé d'images trophoblastiques dans aucun de ces cas.

En contrepartie, 3 cas chez lesquels des taux de H.C.G. supérieurs à 35 U.I (5.U.L) ayant été retrouvé, et un premier examen histologique étant négatif, une étude histologique plus complète a permis de retrouver des images trophoblastiques, sinon un chorio-épithéliome parfaitement différencié.

Deux de ces cas sont très intéressants. Qu'on nous permette de les rappeler très rapidement.

FER : jeune fille, âgée de 16 ans, opérée et castrée pour des troubles variés. Avant la castration, le taux de l'H.C.G. est compris entre 14.000 et 70.000 U.I.

Un premier examen histologique effectué à partir d'un fragment de la pièce opératoire avait posé le diagnostic de séminome alors que les taux d'H.C.G. étaient très élevés. Devant cette discordance entre le dosage et l'histologie la pièce opératoire a pu être examiné de nouveau ; des prélèvements ont été effectués dans plusieurs zones et cet examen a montré la présence d'éléments trophoblastiques indiscutables. (cas présenté par le Dr. GRANGEON, examen histologique effectué par le Dr. GENET).

Cette observation montre nettement la valeur du dosage biologique qui demeure un critère

positif, donc de valeur absolue ; en effet, le chiffre de H.C.G. excrété représente une sommation de la sécrétion de tous les éléments cellulaires capables de synthétiser cette hormone. L'examen histologique, tant qu'il ne retrouve pas les images trophoblastiques, n'est qu'un critère dont la valeur est relative car sur la coupe étudiée les images cherchées peuvent être absentes ; il faut donc multiplier les examens, prélever des fragments en plusieurs endroits différents dès que le dosage biologique donne des chiffres significatifs d'excrétion d'H.C.G.

Présentons maintenant le deuxième cas :

VOR : jeune homme, âgé de 28 ans, castré pour une tumeur testiculaire. Les taux de H.C.G. urinaire sont compris entre 35 et 350 U.I.en moyenne dans les débuts. L'examen d'un fragment du testicule ne retrouve que des images de séminome et d'épithélioma embryonnaire. Trois ans plus tard, alors que le taux de H.C.G. est compris entre 70.000 et 140.000 U.I en moyenne, la biopsie et l'examen histologique d'un ganglion métastasé retrouve des plasmodes multinuclées, soit des éléments syncytiotrophoblastiques. L'année suivante, le malade meurt et l'autopsie retrouve, entre autres,au niveau du foie des métastases qui se révèlent à l'histologie être nettement chorio-épithéliomateuse.

SUR LES 11 CAS PRESENTANT UN TAUX ELEVE DE H.C.G. ET PAS D'ELEMENTS TROPHOBLASTIQUES DANS LES COUPES ETUDIEES, UN SEUL EXAMEN HISTOLOGIQUE A ETE EFFECTUE. POUR LES 3 AUTRES CAS DES EXAMENS MULTIPLES ONT PERMIS DE RETROUVER DES IMAGES DE CHORIO-EPITHELIOME DIFFERENCIE, OU, TOUT AU MOINS, DES IMAGES SYNCYTIOTROPHOBLASTIQUE

Ces constatations ne résolvent certes pas le problème posé. Tout au plus, elles montrent la nécessité d'une étude plus complète. Cependant, la prudence commande dès maintenant de prendre les précautions suivantes ; dans les cas de tumeurs des gonades :

- DEMANDER POUR TOUTES CES TUMEURS UN DOSAGE D'H.C.G. AVANT ET APRES CASTRATION.

- LES VALEURS COMPRISES ENTRE 35-140 U.I/24 h (5-20 U.L./24 h) REPRESENTENT UN PALIER D'ALERTE ET DE SURVEILLANCE ACCRUE.

- LES VALEURS SUPERIEURES A 140 U.I/24 h (20 U.L/24 h) DOIVENT FAIRE MULTIPLIER LES EXAMENS HISTOLOGIQUES EN VUE DE LA CONFIRMATION DE LA PRESENCE D'ELEMENTS TROPHOBLASTIQUES AU SEIN DE LA TUMEUR DE LA GONADE.

L'on conçoit bien que ce problème posé, et non encore définitivement résolu, présente plus qu'un intérêt académique. Quand on a porté le diagnostic de chorio-épithéliome, le pronostic et la thérapeutique sont évidemment différents.

b) Intérêt pronostique

Il semble que le taux urinaire de H.C.G évalue, grossièrement sans doute, l'importance de l'envahissement chorio-épithéliomateux. Surtout, les dosages répétés permettent de suivre très fidèlement l'évolution de la maladie.

Quand la thérapeutique est efficace, quand l'état clinique est satisfaisant, les taux d'H.C.G. chutent. A l'inverse, quand les taux commencent à grimper, l'état général s'altère,

des métastases apparaissent ou, du moins, deviennent cliniquement décelables. L'exitus est souvent précédé par une montée en flèche du taux d'H.C.G.

LA LIMITE ENTRE LE NORMAL ET LE PATHOLOGIQUE SE SITUE EN DEÇA OU EN DELA DE 35 U.I (5 U.L). EN CAS DE CHORIO-EPITHELIOME, LA SURVEILLANCE DOIT ETRE ASSUREE PAR DES DOSAGES REPETES D'H.C.G. UNE STABILISATION AU DESSOUS DE 35 U.I. (5 U.L.), PEUT ETRE INTERPRETEE COMME L'INDICE D'UNE EFFICACITE THERAPEUTIQUE ET DE LA GUERISON DU MALADE. LA CONFIRMATION, PAR DES ANALYSES SUCCESSIVES, DE CHIFFRES MEME FAIBLES MAIS SUPERIEURS A 5 U.L. DOIT FAIRE CRAINDRE UNE REPRISE DU PROCESSUS PATHOLOGIQUE.

3/ Excrétion urinaire du Pregnandiol et des oestrogènes dans les cas de tumeurs des gonades

Nous rassemblons, sous cette rubrique, tous les cas masculins pour lesquels nous avons pu obtenir des dosages simultanés d'H.C.G., de Pregnandiol et d'oestrogènes urinaires.

Nous avons eu accès au dossier clinique de tous les cas sauf le cas BRE qui est un malade de province. A part les cas, BRE - ECO et WEI, plusieurs dosages ont été effectués pour tous les cas que nous présentons.

Le tableau suivant analyse les résultats obtenus. (page 146 et 147)

A partir de ce tableau, l'on peut faire les remarques suivantes :

1) Sur seize dosages d'oestrogènes on retrouve :

a) 3 dosages donnant des chiffres normaux d'oestrogènes lors même que l'excrétion d'H.C.G. est augmentée ;

b) 13 dosages donnent des chiffres nettement supérieurs à la normale.

2) Le pregnandiol est légèrement augmenté seulement dans 2 cas sur 13, et cette augmentation a lieu pour des chiffres très élevés d'excrétion d'H.C.G.

3) Les courbes d'excrétion de l'H.C.G. et des oestrogènes sont grossièrement superposables. Ceci est net pour les cas PIA, SIM, TER et VOR, autrement dit pour tous les cas en notre possession pour lesquels plusieurs dosages ont pu être effectués.

-:-

	H.C.G.	Pregnandiol	Oestrogènes	17-céto/ 24 h	H.M.G. U.S./24 h
BRE	3500-7000 U.I/24 h	0,5 mg/24h	135 µg/24h	-	
ECO	35000-70000 U.I/24h	-	11 µg/24h		
PIA	140000-350000 UI/24h	0,5 mg/24h	60 µg/24h	20 mg	
	350000-700000 UI/24h	0,7 mg/24h	50 µg/24h	13,5 mg	
	3500-7000 U.I/24h	-	12 µg/24h	8 mg	
	14.000 U.I/24h	traces	45 µg/24h	14,5 mg	
SIM (39)	70-140 U.I/24h	-	-	16 mg	> 150
	> 70 U.I/24 h	2,2 mg/24h	35 µg/24h	19 mg	
	> 700 U.I/24 h	-	35 µg/24h	22 mg	
	>1.050.000 UI/24h	4,3 mg/24h	78 µg/24h	-	

TER	17.500-35.000 U.I/24 h	Traces	48 µg/24h	12,5 mg	600-800
	70.000-140.000 UI/24h	Traces	125 µg/24 h	9,5 mg	>800
VOR	70.000-140.000 UI/24h	Traces	127 µg/24 h	-	0-2000
	175.000-350.000 UI/24h	1 mg/24h	150 µg/24 h	11,5 mg	
	1.400 .000-1750.000 UI/24h	2,5 mg/24	480 µg/24 h	-	
	70.000- 140.000 UI/24h	Traces	65 µg/24 h	10 mg	
WEI	700 - 1400 UI/24 h	0,7 mg/24	20 µg/24 h	-	>600

CONCLUSIONS

-:-

Ce travail tente d'apporter quelques éléments de réponse aux sujets suivants : indications des dosages d'H.C.G., d'oestrogènes et de pregnandiol urinaires au cours de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome, ainsi que l'intérêt qu'ils présentent du point de vue diagnostique et pronostique.

1) Ces dosages, dont les principes ont été rappelés, répondent aux différents critères exigés de tout examen de routine : simplicité, rapidité, et précision suffisante. Le dosage d'H.C.G., en dépit de la simplicité de son exécution, est hautement spécifique des états pathologiques considérés.

2) Lors de la grossesse môlaire en évolution, le dosage d'H.C.G. permet de poser un diagnostic positif dans 60 p.cent des cas environ, et ceci, en raison de la forte augmentation de cette gonadotrophine.

Pour les 40 p.cent restant, l'association des dosages d'H.C.G., de C.PG. et d'oestrogènes apporte au clinicien des éléments précieux de diagnostic pour un certain nombre de cas. L'augmentation des oestrogènes et du C.PG. n'a pas d'intérêt en valeur absolue. Cependant, le tracé de ces deux substances est très différent de celui que l'on rencontre au cours de la grossesse normale ; en ef-

fet, alors que le taux d'H.C.G. s'élève progressivement, celui des oestrogènes et du pregnandiol demeure sensiblement sans changement pendant les vingt premières semaines de la maladie. Cette dissociation constitue un caractère très particulier qui peut contribuer au diagnostic de la môle hydatiforme dans les cas douteux, et cela d'autant plus qu'on intègre les données biologiques dans l'ensemble du contexte clinique.

3) Après expulsion môlaire, la reprise d'une augmentation en H.C.G. excrétée, peut-être rapportée, soit à la dégénérescence chorio-épithéliomateuse, soit à une nouvelle grossesse.

Là aussi, la dissociation entre la courbe d'excrétion d'H.C.G., d'une part, et celles du C.PG. et d'oestrogènes d'autre part (dissociation appréciée sur une série d'examens), doit faire éliminer l'éventualité d'une grossesse normale.

4) Dans les tumeurs testiculaires avec élimination urinaire d'H.C.G., nous avons trouvé un taux d'oestrogènes augmenté dans quatre cas alors qu'il était normal dans deux cas.

5) En cas de chorio-épithéliome, la surveillance doit être assurée par des dosages répétés d'H.C.G. Une stabilisation au-dessous de 5 U.L. (soit 35 U.I. environ), peut-être interprétée comme l'indice d'une efficacité thérapeutique et de la guérison du malade. La confirmation, par des analyses successives, de chiffres même faibles mais supérieurs à 5 U.L. doit faire craindre une reprise du processus pathologique.

6) L'absence d'images trophoblastiques sur

l'étude anatomo-pathologique d'un fragment d'une tumeur des gonades, peut coexister avec l'augmentation de l'excrétion de l'H.C.G.

Dans une de nos observations, l'examen de la totalité de l'organe a permis de découvrir l'existence de plages chorio-épithéliomateuses ; alors qu'un premier examen avait conclu au seul séminome.

C'est pourquoi, dans l'état actuel de nos connaissances, on n'est pas autorisé à dire, sans une étude très approfondie, qu'il existe des cas où l'excrétion de l'H.C.G. est augmentée en l'absence de formations chorio-épithéliales.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : M. F. JAYLE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

(1) AMYOT G. & GAUTHIER J.
Un. Med. du Canada, 92 (1963) 768.

(2) ANDERSON W.A.D.
Pathology, 1957, CV. MOSBY CV.
Edit. St.Louis.

(3) BELANGER M. & BUTOS N.
Laval Med., 19 (1959) 779.

(4) CREPY O., MESLIN F., & JAYLE M.F.
Bull. Soc. Chim. Biol., 38
(1956) 505.

(5) DELFS E.
Obstet. & Gynéc. 9 (1957) 1.

(6) DIXON F.J. & MOORE R.A.
Atlas of Tumor Pathology, Section
VII, Fascicles 31b & 32, 1952.

(7) ERB H., KELLER M., HAUSER G.A.
& WENNER R.
Gynaecologia, 152 (1961), 317.

(8) FRANDSEN V.A. & STAKEMANN G.
Acta Endoc. Suppl. 90 (1964) 81.

(9) GOT R., & BOURILLON R.
Biochim. Biophys. Acta, 39 (1960)
241.

(10) GOT R., & BOURILLON R.
Biochim. Biophys. Acta, 42 (1960), 505.

(11) GOT R., BOURILLON R. & MICHON J.
Bull. Soc. Chim. Biol. Tome XLII, 1, (1960) 41.

(12) HENRY R. & THEVENET M.
Bull. Soc. Chim. Biol., 41 (1959), 1391.

(13) HENRY R.
in les gonadotrophines en gynécologie (1962) 75.

(14) HERTIG A.T. & MANSELL H.
Atlas of Tumor Pathology, Section IX, Fascicle 33, 1956.

(15) HERTIG A.T. & SHELDON W.H.
Amer J. Obs. Gynec. 53 (1947) 1.

(16) HINGLAIS H. & HINGLAIS M.
Presse médicale, 60 (1952) 1359.

(17) HINGLAIS H. & HINGLAIS M.
Sem. Hôp. Paris, 29 (1953) 334.

(18) HINGLAIS H.
Actualités Scientifiques & Industrielles, 1286 (1960), Hermann, Paris.

(19) HSU C.T., HUANG L.C. & CHEN T.Y.
Amer. J. Obs. & Gynec., 84 (1962), 1412.

(20) JAYLE M.F., JUDAS O. & CREPY O.
Bull. Soc. Chim. Biol.,41 (1959), 1441.

(21) JAYLE M.F., BAULIEU E.E., CREPY O., POLONOVSKI J. & WEINMANN S.H.
Analyse des stéroïdes hormonaux. Tome I, 1961, Masson & Cie, Edit. Paris.

(22) JAYLE M.F., BAULIEU E.E., CREPY O., DESGREZ P., HENRY R. & SCHOLLER R.
Analyse des stéroïdes hormonaux. Tome II, 1962. Masson & Cie, Edit. Paris.

(23) JAYLE M.F., SCHOLLER R., BEGUE J.A. & HANNS L.
Rev. Europ. d'Endoc. 1 (1964) 71.

(24) JOHNSON D.C., & VERN URICH
Anatom. Record, 134 3 (1959), 588.

(25) JONES G., GEY G. & GEY M.
Bull. Johns Hopk. Hosp., 72 (1943)26.

(26) KLOPPER A.I., MICHIE E.A. & BROWN J.B.
J. Endocrinol., 12 (1955) 209.

(27) LAGACHE G.
Bull. Fed. Soc. Gynec. et Obstet., 3, (1951),641.

(28) LASELVE A., ROYET P., BON M. & DESSERTINE G.
Bull. Fed. Soc. Gynec. et Obstet., 14 (1962) 383.

(29) LEWIS J. Jr., DRAY S., GENUTH S. & SCHWARTZ H.S.
J. Clin. Endoc. & Metab., 2 (1964) 24.

(30) Mac CORMICK J.B.
Obstet. & Gynecol., 3 (1954) 58.

(31) MARCOTTE-BOY G. & Le BRUN F.
Ann. Biol. Clin. 20 (1962) 997.

(32) MARGODT J., HOORE L. & HINNEKENS P.
Lyon Méd. 93 (1961) 57.

(33) MASSON P.
Tumeurs humaines, histologie; diagnostics et techniques, 2e édition, 1956, Maloine Edit. Paris.

(34) MERGER R.
Arch. Biol. Med. (Sem. Hôp. Paris), 31, (1955) 133.

(35) MERGER R.
Précis d'obstétrique, 1961, Masson & Cie; Edit. Paris.

(36) PANNAIN A.
Arch. Ostet. Ginec. 57 (1952) 276.

(37) PANNAIN A.
Arch. Ostet. Ginec., 64 (1959) 977.

(38) PARK W.W. & LEES J.C.
Arch. Path., 49 (1950) 205.

(39) RAVINA A., PESTEL M. & HENRY R.
Presse Med., 39 (1960) 1437.

(40) SAS M.
Gynaecologia, 149 (1960) 193.

(41) STEWART H., SAND M. & MONTGOMERY T.
J. Clin. Endoc., 8 (1948) 175.

(42) TEILUM G.
Acta Obstet. et Gynec. Scandinavia, 24 (1944), 480.

(43) VERNE J.
Précis d'histologie, 1956, Masson & Cie, Edit. , Paris.

(44) WIDE L.
Acta Endoc., Suppl. 70 (1962).

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I TRODUCTION

CHAPITRE I

RAPPELS CLINIQUES & HISTOLOGIQUES

A - MOLE HYDATIFORME et CHORIO ADENOMA DESTRUENS 22

1) Môle hydatiforme 22

a) Les phénomènes pathologiques et leurs expressions cliniques majeures 22
b) Anatomo-pathologie 23

2) Chorio-Adenoma Destruens (Môle disséquante) 26

B - CHORIO-EPITHELIOME SECONDAIRE 29

1) Phénomènes pathologiques 29
2) Anatomo-Pathologie 30

C - TUMEURS DES GONADES 31

1) Séminome 31
2) Carcinome embryonnaire 31
3) Tératome 32
4) Chorio-épithéliome primitif 33

Pages

CHAPITRE II

LES DOSAGES BIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES 41

A - H.C.G. 41

1) Généralités 41

a) Physicochimie 41
b) Origine tissulaire 44

2) Les dosages 44

a) Dosage chimique 44
b) Dosage immunologique 45
c) Dosages biologiques 47

B - PREGNANDIOL 53

1) Physico-Chimie 53
2) Les dosages 56

a) Le complexe-Pregnandiol 56
b) Les méthodes chromatographiques 57
c) Les courbes de référence 57

C - OESTROGENES 58

1) Physico-Chimie 58

a) L'oestrone 58
b) L'oestradiol 59
c) L'oestriol 60

2) Les dosages 60

3) Les courbes de référence 61

CHAPITRE III

ANALYSE ET DISCUSSION DES RESULTATS

Pages

A - LE DIAGNOSTIC DE LA MOLE AVANT SON EXPULSION 63

1) Généralités 63

a) Age de la grossesse 63
b) H.C.G. 64
c) Pregnandiol 64
d) Oestrogènes 64

2) Excrétion urinaire de l'H.C.G. du C.PG et des oestrogènes avant l'expulsion môlaire 65

3) Discussion des résultats 65

a) H.C.G. 84
b) C.PG. 91
c) Oestrogènes 94

B - LA SURVEILLANCE POST-MOLAIRE 97

1) Délai de disparition de l'H.C.G. urinaire après expulsion de la môle 97

2) Excrétion urinaire de l'H.C.G., du C.PG. et des oestrogènes lors du chorio-épithéliome chez la femme 110

3) Discussion des résultats 110

a) Les suites immédiates 110
b) Les suites plus lointaines 111

C - LES TUMEURS DES GONADES 115

1) Présentation des cas 115

Pages

2) H.C.G. et tumeurs des glandes 140

a) Problème diagnostique 140
b) Intérêt pronostique 143

3) Excrétion urinaire du pregnandiol et des oestrogènes dans les cas de tumeurs des gonades 144

CONCLUSIONS 149

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-